UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1950 N° 29

Contribution à l'Etude Anatomo-Clinique DES MENINGITES TUBERCULEUSES (Les Méningo-Diencéphalites)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1950

PAR

Louis RIBAUT

Interne des Hôpitaux

Stagiaire de recherches à l'Institut National d'Hygiène

MEMBRES DU JURY... MM. RISER, *Président.*
TAPIE
SOREL
GERAUD
Assesseurs
BAUDOT, *Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE TOULOUSAINE

R. LION

2, Rue Romiguières, 2

1950

Contribution à l'Etude Anatomo-Clinique

DES

Méningites Tuberculeuses

(Les Méningo-Diencéphalites)

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM. LEFEBVRE
Assesseur	BRUSTIER
Doyens honoraires	GORSE, CALVET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL, LAFFORGUE — MM. MERIEL, VALLOIS — MM. RIBAUT, SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES
Clinique obstétricale	GUILHEM
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE
Anatomie	LAZORTHES
Histoire naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathol. interne et clinique des maladies de la tuberculose	MOREL
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Chimie biologique	VALDIGUIE
Médecine légale et du travail	PLANQUES
Histologie et embryologie	BROUSSY
Médecine sociale	BOUNHOURE
Thérapeutique	GADRAT
Pathologie chirurgicale	GRIMOUD

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	MM. COULOUMA
Physiologie	BAISSET (M.)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM. POULHÈS
Histologie	BIMES
Sciences Naturelles	BOUISSET
Bactériologie	Mme ENJALBERT
Chimie Biologique	MM. POLONOVSKI
Physique Médicale	AUVERGNAT

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE, BAUDOT.	Chirurgie

	MM. RIEUNAU
	DIEULAFE
	DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie	MM. DEODATI
Physique Médicale	MARQUÈS
Obstétrique	PONTONNIER
Pharmacie	COUTURIER
Chimie générale pharmaceutique	BLANC
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU
Odonto-Stomatologie	MM. CADENAT
O. R. L.	CLAUX

COURS COMPLEMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM
Chimie pathologique	VALDIGUIÉ
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY
Chimie minérale	BLANC
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Tuberculose	MOREL
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitologie	LASSERRE
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM. BLANC
Hydrologie et Géologie	ASTRE
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BAISSET
Hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Neuro-Chirurgie	LAZORTHES
Mycologie	MORQUER
Psychiatrie	GAYRAL
Physiologie	COLOMBIÉS
Secrétaire de la Faculté	M. ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891).

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1950 N° 29

Contribution à l'Etude Anatomo-Clinique DES MENINGITES TUBERCULEUSES

(Les Méningo-Diencéphalites)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1950

PAR

Louis RIBAUT

Interne des Hôpitaux

Stagiaire de recherches à l'Institut National d'Hygiène

MEMBRES DU JURY... MM. RISER, *Président.*
TAPIE
SOREL
GERAUD
BAUDOT, *Suppléant.*
} *Assesseurs*

TOULOUSE

IMPRIMERIE TOULOUSAINE

R. LION

2, Rue Romiguières, 2

1950

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Avant-propos

L'aide matérielle accordée par l'Institut National d'Hygiène nous a été précieuse pour mener à bien ce travail. Nous considérons comme un honneur d'être parmi les chercheurs que groupe cet organisme, et nous prions son Directeur, M. le Professeur Bugnard, de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre vive reconnaissance et de notre dévouement.

C'est sous la haute direction de notre Maître et Président de thèse, le Professeur Riser, que ces recherches ont été poursuivies dans son laboratoire et à la clinique neurologique de la Faculté de Médecine de Toulouse. L'enthousiasme pour l'expérimentation, qu'il sait si bien communiquer à ses élèves en leur montrant le bon chemin de la science, n'a d'égal que le très grand exemple qu'il nous donne constamment de la rigueur dans le travail, de la générosité dans le cœur, et du sens humain dans l'exercice quotidien de cette médecine d'hôpital à laquelle il nous a tant attachés. Qu'il nous permette de lui dédier cette thèse, à l'élaboration de laquelle il a si largement contribué, en hommage de notre profonde gratitude et de notre respectueux attachement.

Nous remercions M. le Professeur Tapie de nous faire le très grand honneur de siéger à notre jury. Il a été pour nous un Maître dont il serait difficile d'oublier l'enseignement; sa grande expérience en matière de méningites tuberculeuses et de streptomycothérapie, les conseils qu'il a bien voulu nous donner, ont été pour nous des guides sûrs.

M. le Professeur Sorel qui nous fait aussi l'honneur d'être de notre jury, nous a toujours accordé la plus large hospi-

talité dans son service. Nous lui devons plus de la moitié des observations de malades qui ont été recueillies pour ce travail. Nous le remercions infiniment et l'assurons de notre grand respect.

Nous remercions également M. le Professeur Agrégé Géraud, qui a bien voulu accepter d'être parmi nos juges. C'est dans son service hospitalier que nous avons effectué notre premier stage d'interne; il nous a appris cette séméiologie neurologique avec l'équilibre et la clarté qui se dégagent de son enseignement; ses conseils nous ont été des plus précieux. Nous le prions de croire à notre grande reconnaissance.

Nous adressons aussi nos remerciements à M. le Professeur Dardenne pour la sollicitude dont il a toujours fait preuve à notre égard; à M. le Professeur Agrégé Baudot, qui nous a permis d'utiliser les observations de son service du sanatorium et nous a réservé le plus chaleureux des accueils; au Docteur André Bardier, à qui nous sommes attaché par des liens de grande amitié; à tous nos amis de la clinique neurologique, tout particulièrement au Docteur Gayral, au Docteur Caizergues, chef de clinique; au Docteur Simone Lavitry, à M. L. Gleizes et à Mmes Glaudis et Salles pour leur collaboration dans les recherches de laboratoire.

Introduction

Le traitement par la streptomycine a changé complètement le visage clinique des méningites tuberculeuses. Il existe certes des malades pour lesquels la méningite se poursuit inéluctablement vers la mort, dans une évolution aiguë ou subaiguë, sans que la thérapeutique paraisse avoir une quelconque efficience sur l'état clinique ou humoral. Mais dans la grande majorité des cas, pourvu que le traitement ait été précocement institué, l'évolution de la maladie s'échelonne sur des semaines et des mois. Sous l'influence de la streptomycine, la méningite est l'objet d'un coup d'arrêt, jamais d'une guérison spectaculaire; d'aiguë, elle devient chronique; d'évidente, elle devient dans certains cas latente. Cette latence clinique soulève des problèmes considérables de diagnostic, de pronostic et de traitement, car on est sûr que, sous le masque d'une longue rémission trompeuse, s'opèrent des remaniements lésionnels plus ou moins longs.

Dans les cas mortels, lorsque l'on compare les pièces d'autopsie des cas traités à celles des cas non traités, on constate, en effet, chez l'enfant comme chez l'adulte, que la méningite a une tendance à se localiser à la base du cerveau, et l'on est frappé par la discrétion des lésions arachnoïdiennes de la convexité des hémisphères et de la fosse postérieure.

Le contraste est étonnant, car à la convexité, le long des sillons, aucune lésion n'est visible; ou bien on constate seulement quelques granulations disséminées et jeunes, tandis qu'à la base la méningite tuberculeuse s'est organisée en une gangue puriforme caséeuse, très épaissie, au niveau des citernes opto-chiasmatiques et pédonculaires cloisonnées. Cette méningite caséeuse déborde souvent en avant vers le sillon interhémisphérique léchant les pôles frontaux, en dehors vers les vallées sylviennes qui participent à ce comblement,

en arrière vers la protubérance et le tronc basilaire cravatés plus ou moins par l'arachnoïdite.

Ainsi dès l'abord, l'anatomie pathologique nous permet-elle de saisir ces deux faits essentiels qui caractérisent la méningite chronique :

1° Le siège d'élection des lésions maximum qui est la base ;

2° Le caractère caséeux de ces lésions.

En ce qui concerne l'encéphalite, la même discrétion des lésions corticales s'observe. Par contre les lésions de la base sont énormes ; elles sont représentées par une altération profonde des noyaux végétatifs diencéphaliques ; elles réalisent au maximum la destruction du diencéphale.

Ainsi, sur le plan anatomique, la méningite chronique ou incomplètement régressée se définit-elle comme une méningo-diencéphalite cloisonnée à tendance caséeuse. Cette méningo-diencéphalite porte en elle-même un caractère de haute malignité. En effet, en l'absence d'atteinte méningo-encéphalitique diffuse, l'intégrité bulbaire s'observe habituellement et la destruction de l'architecture diencéphalique nous a paru conditionner la mort. On peut dire que, dans la méningite tuberculeuse actuelle, on meurt plus souvent par la base que l'on ne meurt par le bulbe.

Mais il faut faire la part des complications mécaniques. En effet, cette tendance de la méningite à s'organiser sous le couvert de la streptomycine aboutit dans certains cas à l'oblitération des trous de Magendie et de Luschka, réalisant une hydrocéphalie interne bloquée emportant rapidement le malade ; dans d'autres cas, et ils sont les plus nombreux, elle constitue une entrave à la circulation et à la résorption normale du liquide céphalo-rachidien et elle aboutit à la distension progressive des ventricules. Sur le plan clinique, elle se traduit alors tôt ou tard par un syndrome d'hypertension crânienne.

Quelle que soit la modalité de la mort, la méningite de la base est présente, elle conditionne à la fois la diencéphalite et les accidents d'hydrocéphalie. Méningite caséeuse de la base, diencéphalite, distension des ventricules, sont les trois éléments anatomiques constitutifs des méningites tuberculeuses mortelles par suite d'une évolution devenue chronique sous l'influence du traitement par la streptomycine.

Sur le plan clinique, cette chronicité s'exprime sous deux formes essentiellement différentes pour lesquelles la persis-

tance de la méningite de la base est cependant le terme anatomo-clinique commun.

D'une part, une méningite tuberculeuse chronique qui dure deux à cinq mois, méningite dont l'issue fatale est seulement retardée, mais qui offre une continuité évolutive faite de troubles diencéphaliques, de distension ventriculaire, d'amaigrissement et de troubles trophiques. Elle se termine dans la cachexie. Elle représente une méningo-diencéphalite primitivement évolutive par excellence.

D'autre part, une méningite tuberculeuse régressée de longue durée, évoluant en trois phases :

— Une période initiale aiguë;

— Une période de fausse guérison, sans symptomatologie méningée clinique, mais avec persistance d'une méningite humorale incomplètement régressée;

— Puis une issue variable :

Dans certains cas, une complète régression tardive survient; le liquide céphalo-rachidien redevient normal, le fond d'œil aussi, la courbe pondérale s'accroît normalement, l'apyrexie est rigoureuse. Le traitement peut alors être arrêté, il s'agit de méningites en apparence guéries; cette guérison n'est peut-être pas anatomiquement exacte, mais elle répond à une évolution éteinte.

Dans d'autres cas, *la méningite humorale ne cède pas :* il s'établit une distension lente des ventricules, l'évolution se fait, soit vers une rechute mortelle avec cachexie tardive, soit vers une hypertension crânienne par hydrocéphalie communicante, soit vers un tableau mixte où s'intriquent les deux phénomènes.

Cette méningite momentanément régressée n'en affecte pas moins un caractère de chronicité, comme M. Sédallian et ses collaborateurs l'ont affirmé. Cette chronicité ne s'explique que par la persistance d'une méningite caséeuse de la base que l'autopsie confirme. Les manifestations diencéphalitiques sont pendant longtemps à l'arrière-plan, bien que le diencéphale se trouve en souffrance entre le processus de caséification contiguë des lésions méningées sous-jacentes et le processus lent de dilatation ventriculaire sus-jacent. La maladie apparaît avant tout comme une méningite torpide de la base, échappant à la symptomatologie méningée habituelle et qui doit se juger sous l'angle de l'évolutivité.

Ces deux formes cliniques de la méningite tuberculeuse devenue chronique du fait du traitement s'opposent aux mé-

ningites tuberculeuses aiguës par des caractères assez nettement tranchés.

Les méningites tuberculeuses d'évolution aiguë répondent :

— au point de vue anatomique, à des lésions diffuses de méningo-encéphalite, les lésions des méninges de la base n'ayant pas ce double caractère de prédominance ou d'exclusivité et de caséification ;

— au point de vue clinique, elles répondent à des méningites non traitées ou résistantes à la thérapeutique par la streptomycine dont les signes et l'évolution ne diffèrent en rien de la symptomatologie habituelle et classique anciennement décrite.

Les méningites tuberculeuses chroniques au contraire répondent :

— au point de vue anatomique, à des lésions spécifiques localisées à la base cérébrale et aux méninges de la base ; l'atteinte du diencéphale y est constante, variable en importance et en étendue ; ce sont des méningo-diencéphalites.

— au point de vue clinique, à des méningites traitées dont l'évolution aiguë est stoppée par la streptomycine et qui offrent une symptomatologie clinique et humorale nouvelle.

Nous présentons dans ce travail une étude séméiologique de ces méningo-diencéphalites. Cette étude repose sur cinquante observations de méningites tuberculeuses de l'enfant, du nourrisson ou de l'adulte.

Nous avons pratiqué l'autopsie de vingt cas sur cinquante ; pour les autres, des ressemblances symptomatiques et évolutives, des issues comparables nous permettent des déductions par analogie qui se justifient.

Sur cinquante méningites tuberculeuses, douze ont été aiguës et rapidement mortelles, douze ont été guéries en apparence, les autres ont été des méningites regressées tardivement mortelles, ou des méningites primitivement évolutives sur le mode chronique.

Notre but est double :

— d'une part, préciser la symptomatologie des méningo-diencéphalites d'évolution continue, chronique et cachectisante, vers la mort ;

— d'autre part, préciser les signes de la méningite torpide de la base, les modalités de son évolution, ses tests d'évolutivité ou de guérison clinique.

Nous exposerons d'abord les recherches anatomiques, ensuite le point de vue clinique.

PREMIÈRE PARTIE

Anatomie pathologique

avec la collaboration de M. Riser, Mlle A. Salles,
MM. Gleizes et Pasquier.

Nous avons bénéficié de l'important matériel rassemblé depuis plusieurs années à la Clinique Neurologique et étudié, par coupes sériées, en inclusion à la celloïdine.

Nous n'ajouterons rien aux descriptions classiques des lésions méningées. Disons seulement que dans l'immense majorité des cas, la différence est grande entre l'aspect de cerveaux avant et depuis l'ère de la streptomycothérapie. Avant la streptomycine, la méningo-encéphalite diffuse était la règle, aussi bien à la base qu'à la convexité; il ne saurait être question d'opposer à ce point de vue les méningites tuberculeuses et pneumo, méningococciques, par exemple : les sillons sont remplis de pus, les granulations abondent partout. Mais la prédominance de l'arachnoïdite à la base, au niveau des lacs interpédonculaire et chiasmatique, est toujours considérable.

Nous avons pu examiner le cerveau de 20 malades ayant succombé malgré la streptomycine dans un délai variable, de quelques jours à plusieurs mois; le formolage avait été pratiqué strictement et le prélèvement fût toujours minutieux. Dans presque tous ces cas, l'œdème cérébral diffus ne man-

quait guère; par contre, le contraste était grand entre la convexité sans la moindre méningite, sans le plus petit exsudat dans les sillons et la base cérébrale extrêmement atteinte : le bulbe et la protubérance sont étroitement engaînés par une arachnoïdite purulente de 1 à 5 millimètres d'épaisseur, d'où émergent les nerfs crâniens et qui augmente d'épaisseur et de résistance à mesure qu'on avance vers le lac central. Celui-ci est limité, on le sait, par la ligne pédonculo-protubérantielle, le chiasma, les nerfs moteurs oculaires communs; toutes ces formations et aussi la tige pituitaire sont « embourbées » par cette méningite puriforme dense, adhérente à tout ce qu'elle touche, au plancher du IIIe ventricule en particulier (fig. 1).

Dans un bon tiers des cas, les lacs péribulbaire et pédonculaire sont à peu près indemnes, mais toujours le lac central formait un véritable bloc conjonctivo-purulent, impossible à prélever. C'est là *une lésion macroscopique essentielle.*

Il faut également mentionner l'atteinte constante, très importante des lacs calleux et sylvien, occupés et colmatés par une réaction conjonctive et purulente très dense; en particulier, il est difficile de séparer les deux pôles frontaux et bien plus encore de soulever le lobe temporal; celui-ci est absolument collé à la partie postéro-inférieure du lobe frontal d'une part par le pont arachnoïdien épaissi et, d'un autre côté, par l'arachnoïdite du lac sylvien.

En résumé, les lacs et flumina constamment occupés par le pus tuberculeux sont les lacs central, calleux et sylviens, toujours comblés au maximum, dans lesquels aucune circulation de liquide n'est possible; les lacs bulbo-spinal, cérébelleux supérieur et inférieur, le canal péripédonculaire faisant communiquer ceux-ci avec le lac central sont également obstrués bien qu'à un moindre degré.

Après fixation et durcissement par le formol neutre à 6 pour 100 les larges coupes sériées des hémisphères et du tronc cérébral montrent la fréquence de lésions parenchymateuses tout au long des sillons purulents, sur une épaisseur de 1 à 8 millim. sauf au niveau du cervelet. Bien entendu, les cavités ventriculaires présentent les modifications que l'on sait lorsqu'un blocage au niveau des voies d'écoulement empêche l'évacuation du liquide ventriculaire.

Sur aucune de nos pièces, nous n'avons rencontré de lésions tuberculeuses paraissant anciennes, de tubercules, par exemple.

CHAPITRE PREMIER

Etude histologique

Nous n'ajouterons rien aux descriptions histologiques classiques de la méningite tuberculeuse. Nous avons retrouvé, une fois de plus, cette opposition de lésions si importantes au niveau des méninges molles et si minimes du parenchyme lui-même.

Sur les 20 pièces que nous avons examinées, il existait dans 3 cas des lésions importantes du parenchyme lui-même. Chacun de ces sujets présentait, en plein hémisphère cérébral, un foyer d'encéphalite du volume d'une noisette ou d'une noix. Il s'agissait d'une poche d'encéphalite purulente remplie d'une matière molle, caséeuse, à paroi nettement limitée par une coque, communiquant dans un cas seulement avec les ventricules latéraux. Ces 3 cas feront l'objet d'une étude ultérieure et ce travail ne tiendra compte que des 17 cas restants, dans lesquels les coupes systématiques ont montré l'absence de lésions parenchymateuses.

Certes, en de nombreux points, le tissu nerveux en contact immédiat avec l'arachnoïde est infiltré, ramolli, très fortement lésé et on doit vraiment parler d'une méningo-encéphalite bacillaire. Mais ces lésions parenchymateuses sont superficielles, bordant le sillon et ne s'étendant guère au-delà de quelques millimètres sur certains points seulement; en réalité, la presque totalité du manteau cortical et de la substance blanche sous-jacente est indemne. Même remarque pour ce qui est des *vascularites*. On connaît l'importance et la fréquence des lésions des artérioles piales, cheminant dans la méninge molle, avant de s'enfoncer dans le parenchyme

qu'elles doivent nourrir. Un fait assez saisissant frappe tout d'abord : chez un même malade, sur une même coupe, des artérioles très voisines, se touchant même, ont un aspect entièrement opposé, les unes tout à fait normales, les autres fort atteintes. Celles-ci présentent deux ordres de modifications : d'une part, une infiltration massive de l'adventice et surtout une oblitération plus ou moins notable de la lumière vasculaire. Cette artère sténosante — qui n'est jamais totale — relève de deux mécanismes, on s'en doute, thrombus infectieux, caillot organisé — éventualité rare — ou seulement hypertrophie notable du conjonctif sous-endothélial, avec nombreux fibroblastes et histiocytes, à laquelle peut s'adjoindre une hyperplasie partielle, toujours limitée de l'endothélium.

Dans la très grande majorité des cas, les artérioles parenchymateuses ne présentent rien de semblable. L'infiltration des gaines périvasculaires cesse rapidement à mesure que le vaisseau gagne la profondeur, et en même temps que l'hyperplasie de l'endothélium du conjonctif sous-endothélial; à 2 ou 3 millimètres, à partir de la surface, les lésions vasculaires cessent et il n'y a plus jamais de thromboses. La méningite tuberculeuse à forme hémorragique, avec nombreuses suffusions périvasculaires du cortex, échappe à cette règle et les figures de vascularite parenchymateuse sont plus diffuses et importantes.

Même remarque encore pour ce qui est de la présence du bacille de Koch. Même chez les malades ayant reçu de la streptomycine, on trouve aisément les bacilles dans la méninge molle et parfois en quantité considérable; il n'en est plus de même dès qu'on examine le parenchyme; à sa partie la plus superficielle, en contact avec la méninge molle, on trouve encore des bacilles, en très petit nombre, sur des points très limités; mais leur disparition est complète dès qu'on avance vers la profondeur; en dehors des zones de ramollissement rouge inflammatoire, nous n'en avons jamais rencontré. Cette opposition entre l'importance des lésions méningées et parenchymateuses se poursuit au niveau du bulbe. Certes dans son ensemble, le tronc cérébral n'est pas absolument respecté, il y a une prolifération microglique et une infiltration lymphocytaire diffuse de la trame de fond, une hypercytose périvasculaire qui s'étend plus profondément qu'au niveau du cortex. N'importe, dans leur ensemble, le tronc cérébral et le bulbe sont peu lésés; les cellules des noyaux végétatifs essen-

FIGURE 1 (pièce 668)

Riva.., Aspect habituel de la base cérébrale au cours d'une méningite tuberculeuse, avec évolution subaiguë de 8 mois. Deux cures de streptomycine.. 37 gr. et 46 gr. Formolage 1/2 heure après la mort. Il existe un contraste saisissant entre l'intégrité de la méninge des lobes frontaux, temporaux, et l'importance de l'arachnoïdite pré-chiasmatique et péri-pédonculo-ponto-bulbaire. — S. sillon antérieur inter-hémisphérique. — Ch, chiasma. — V, trijumeau.

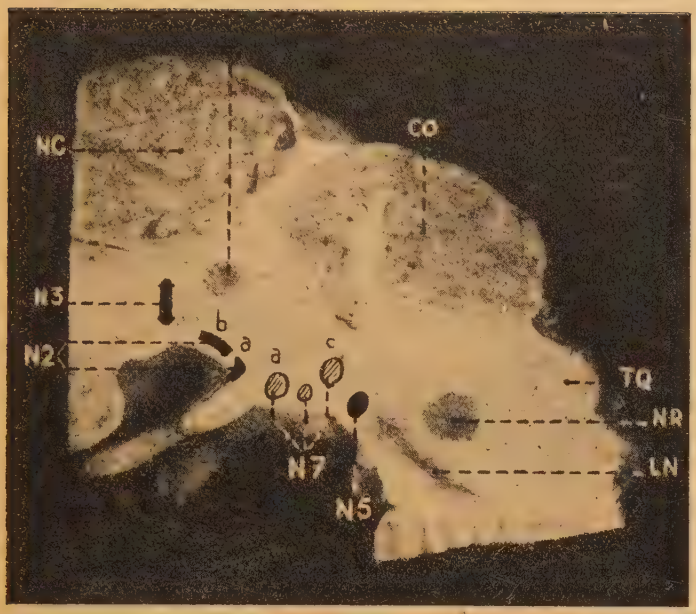

FIGURE 2. — **Diencéphale normal, coupe sagittale paramédiane II.** (1)

(1) **Signification des lettres des fig. 2 à 7.** — **BO** bandelette optique. — **C**, chiasma. — **CA** et **Ca**, commissure antérieure. — **CC**, corps calleux. — **Ch**, chiasma. — **CM**, corps mamillaire. — **CO**, couche optique. — **CTh**, commissure thalamique. — **LN**, locus niger. — **N2a**, **N2b**, noyaux de la bandelette. — **N3**, noyaux du groupe paraventriculaire; **N3c**, noyau filiforme; **N3d**, noyau de la lamelle sus-optique; **N3e**, noyau médian. — **N4**, noyau ventral du tuber. — **N5**, noyau de passage du tuber. — **N6**, noyau supra-mamillaire. — **N7a**, **N7c**, noyau diffus parvo-cellulaire. — **NC**, noyau caudé. — **NOp**, nerf optique. — **NR**, noyau rouge. — **PC**, plexus choroïde. — **Th**, noyau interne de thalamus. — **TM**, trou de Monro. — **TQ**, tubercule quadrijumeau. — **V. d'A.**, faisceau de Vic d'Azyr.

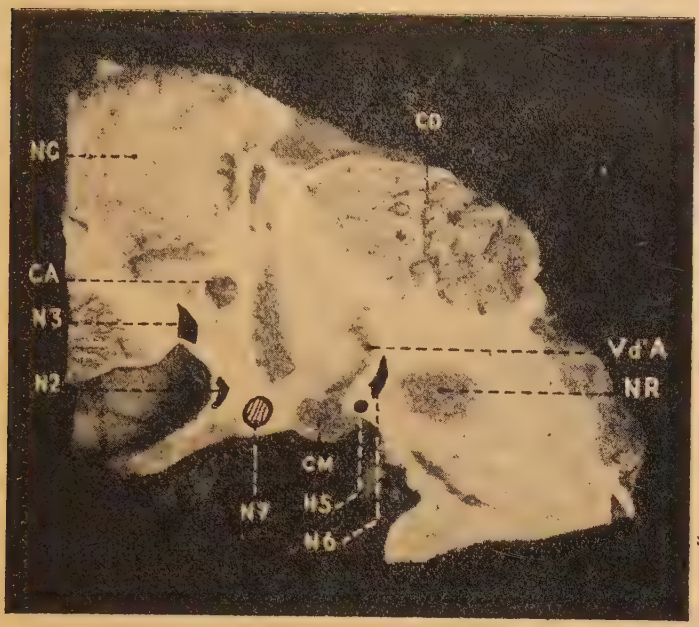

FIGURE 3. — **Diencéphale normal, coupe sagittale paramédiane III.** (1)

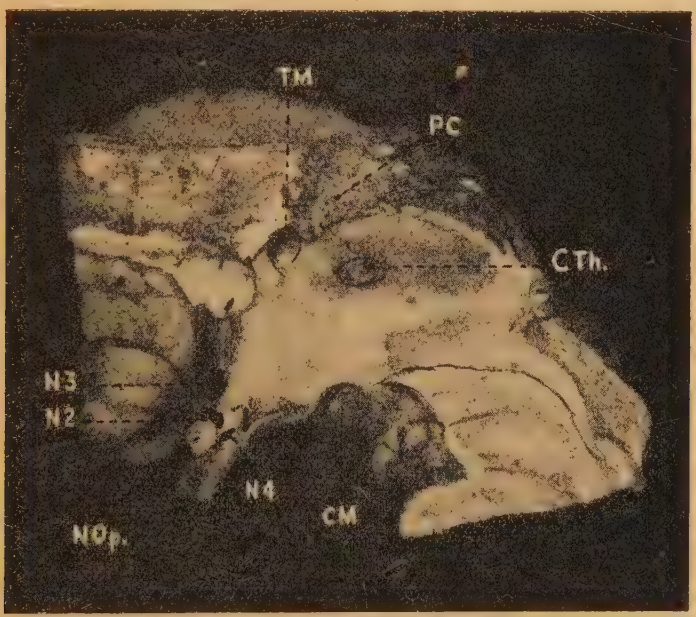

FIGURE 4. — **Diencéphale normal, coupe sagittale médiane IV.** (1)

tiels peu diminuées, peu atteintes; la plupart demeurent à peine modifiées dans leur appareil chromatique, beaucoup sont rigoureusement indemnes.

Et cette opposition est saisissante entre des lésions du névraxe, si superficielles somme toute, n'atteignant que les enveloppes, une fraction du parenchyme le moins important et la gravité de l'évolution, l'importance du dérèglement végétatif, la fréquence du coma. Longtemps on a dit de ces malades qu'ils « mouraient par le bulbe ». Il n'en est rien, sur aucun plan clinique et anatomique. Tout s'éclaire si on fait un rapprochement, d'une part entre les lésions constantes du lac arachnoïdien interpédonculo-chiasmatique ou lac central et l'importance de signes végétatifs, du coma; ceux-ci sont d'origine diencéphalique. Or, les principaux noyaux végétatifs du diencéphale sont placés dans la paroi du IIIe ventricule et dans le carrefour compris entre les noyaux rouges, le corps de Luys, le corps mamillaire. Un examen très minutieux de cette région était donc nécessaire, au cours de tous les cas mortels de méningite tuberculeuse. Il était indispensable de savoir si la proximité des noyaux diencéphaliques du IIIe ventricule, des méninges, du lac central, ne constituait pas des conditions d'infection, ne prédisposait pas à des lésions particulièrement importantes au point de vue qualitatif. Disons tout de suite qu'il en est bien ainsi : les lésions des noyaux végétatifs diencéphaliques, jusqu'ici pressenties ou étudiées d'une manière très fragmentaire, se présentent, dans la très grande majorité des cas mortels, comme très importantes, constantes, systématiques; *la diencéphalite dégénérative nous paraît l'élément essentiel de la méningite tuberculeuse*, celui-là seul capable d'expliquer les grands signes de la maladie et sa terminaison.

Une technique d'étude générale était donc indispensable, afin de préciser la topographie de la structure des noyaux diencéphaliques chez le sujet normal et chez nos malades ayant succombé du fait de la méningite tuberculeuse. La longue patience et l'ingéniosité de M. Pasquier ont permis une reconstitution de ces noyaux dans l'espace, avec leur forme et leurs rapports approximatifs, en partant de coupes sériées.

CHAPITRE II

Technique utilisée

Notre étude systématique du diencéphale est basée sur la reconstitution d'après les techniques de décalque des noyaux reconstitués dans l'espace, avec leur volume et leur situation approximative par rapport à un certain nombre de repères, en particulier des nerfs et bandelette optiques et du chiasma; par un montage relativement précis, il est possible de prendre une vue d'ensemble des formations grises diencéphaliques et sur les coupes sériées, de les topographier exactement. Les figures représentent des photographies de ce montage en liège; elles sont difficiles à lire parce que la ligne médiane n'apparaît pas d'une façon extrêmement précise *a priori*; en effet, la plupart de ces formations sont plus ou moins latérales par rapport à la ligne médiane.

Le prélèvement des pièces nécessite un certain nombre de précautions assez rigoureuses. La plus importante est évidemment un bon formolage après la mort, par la technique habituelle, transethmoïdale et par ponction atlo-occipitale. On injecte, par ces deux voies, 80 à 100 cc. de formol neutralisé au 1/4, qui est mêlé au liquide céphalo-rachidien et vient immédiatement baigner la face inférieure du cerveau. Il est préférable de n'enlever celui-ci que 7 à 10 heures après cette fixation, pour le moins, de manière que la base cérébrale ait été parfaitement fixée. Le cerveau étant enlevé, on pratique une large coupe horizontale passant par la partie moyenne des hémisphères et on fixe la portion inférieure correspondant à la face inférieure du cerveau, dans une terrine suffisamment importante, la partie coupée reposant sur une masse

de coton, l'ensemble baignant dans du formol au 1/6 pendant 48 heures. Le prélèvement proprement dit, sera fait de la façon suivante : une première coupe frontale sectionne les deux hémisphères de haut en bas, à 3/4 de cent. en avant du rebord antérieur du chiasma; deux coupes latérales, sagittales celles-ci, passent au niveau de l'hippocampe et sectionnent la bandelette optique et le 1/3 externe de chaque pédoncule. Il est alors nécessaire de se débarrasser des vaisseaux de la région du polygone de Willis; il est indispensable de ne pas arracher les tout petits vaisseaux pénétrant le plancher du IIIe ventricule et toute la région d'insertion de la tige pituitaire, pas plus que de l'espace inter-pédonculaire; on les sectionnera très délicatement au ras de ces formations.

Une 4ème coupe sera alors pratiquée à 1/2 cent. en arrière des corps mamillaires, transversale celle-là et légèrement oblique, sectionnant les deux pédoncules cérébraux et passant par le milieu des noyaux rouges. La pièce ainsi obtenue (environ 2 cm. d'épaisseur, et 3 à 4 cm. de longueur), on la fixera encore pendant 48 heures dans le même bain de formol et on pourra l'amenuiser de 1 à 2 millim., en avant, du côté des nerfs optiques, en arrière, au-delà des corps mamillaires et même latéralement, mais il est indispensable de commencer les coupes à 1 cm. de distance du corps mamillaire. Il est préférable, après un lavage soigné, de faire l'inclusion habituelle au collodion et à la celloïdine, et de pratiquer des coupes sériées dans le sens sagittal, d'abord para-médianes, puis de plus en plus médianes; à son tour, la ligne médiane sera franchie et on récoltera les coupes du côté opposé, de plus en plus externes, cela va de soi.

Nous allons sommairement décrire du point de vue macroscopique et des principaux repères, les coupes fondamentales qui seront ultérieurement détaillées.

La *coupe sagittale para-médiane I* passe à 2 millim. 1/2 environ de l'angle externe gauche du chiasma. Elle montre les principaux repères suivants : à gauche, la tête du noyau caudé, en haut, le pulvinar et les tubercules quadrijumeaux, à droite et en bas, le début du locus niger, à la partie inférieure, le chiasma. On reconnaît nettement au centre la commisssure antérieure et un fragment du corps de Luys.

D'ores et déjà, on trouve au niveau de cette coupe, d'importants éléments cellulaires dispersés dans la région sous-optique, entre le pulvinar, le corps de Luys et les tubercules quadrijumeaux. Nul doute qu'ils ne fassent déjà partie du

vaste système végétatif sous-thalamique et il y a lieu d'examiner déjà ces formations cellulaires

Coupe sagittale para-médiane II. — A 1/2 millim. environ de l'angle externe gauche du chiasma, ou effleurant cet angle externe (figure 2), les repères principaux restent à peu près les mêmes et en particulier le fragment de la tête du noyau caudé et le pulvinar en haut. Le noyau rouge apparaît d'une façon précise, cette fois, sous forme d'un demi-rectangle; le locus niger se présente sous forme d'une petite pointe triangulaire. Sur cette coupe, on voit apparaître les premiers noyaux diencéphaliques très bien caractérisés et en particulier :

— les noyaux de la bandelette, noyaux n° 2, *a* et *b*;
— le noyau diffus parvo-cellulaire, noyau n° 7, *a,b,c;*
— le noyau du passage du tuber, noyau n° 5;
— le noyau paraventriculaire, noyau n° 3.

(On peut, d'ores et déjà, se rapporter aux figures qui indiquent la vue dans l'espace de tous les noyaux diencéphaliques).

Un fait essentiel est à signaler : tous les noyaux qui viennent d'être indiqués sont situés en dehors de la ligne médiane, dans un espace qui pourrait être limité par deux plans sagittaux, l'un passant par la ligne médiane entre les branches du chiasma interhémisphérique, et l'autre par le plan de l'angle externe du chiasma.

Coupe sagittale para-médiane III. — Elle passe à 2 mm. en dedans de l'angle chiasmatique gauche, par le tiers interne du corps mamillaire (fig. 3). On trouve encore un fragment du noyau caudé et de la couche optique; le noyau rouge est beaucoup plus important, le tubercule mamillaire est tout à fait facile à identifier, ainsi que le faisceau de Vic d'Azyr. En avant, on trouve des fibres du pilier antérieur du trigone; ces deux faisceaux sont inégalement répartis sur les coupes immédiatement précédentes et immédiatement successives du plan que nous étudions. Suivant l'âge et suivant que la coupe est plus ou moins parfaitement sagittale et parallèle à la ligne médiane, on observe évidemment quelques différences d'aspect, mais dans l'ensemble, ces trois repères : pilier antérieur du trigone, faisceau de Vic d'Azyr et corps mamillaire, sont bien caractéristiques.

Tous les noyaux diencéphaliques apparaissent très nettement sur cette coupe et plus particulièrement le paraventricu-

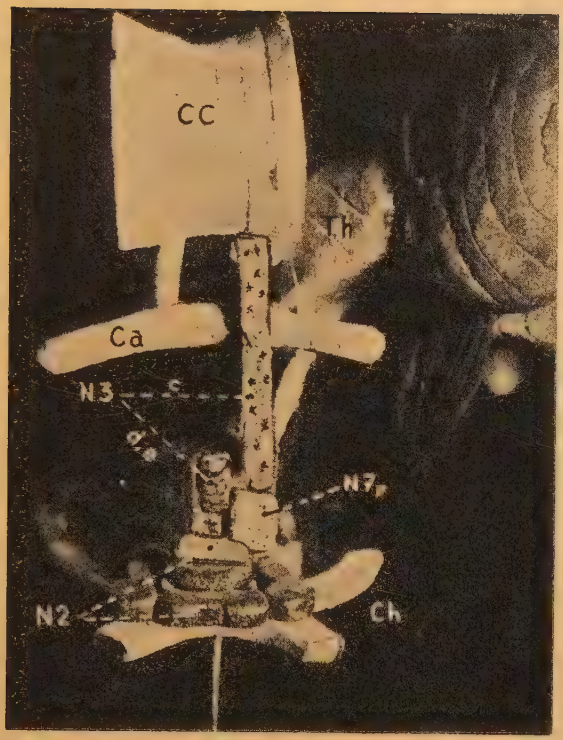

FIGURE 5. — Reconstitution du diencéphale (vue de face). (×)

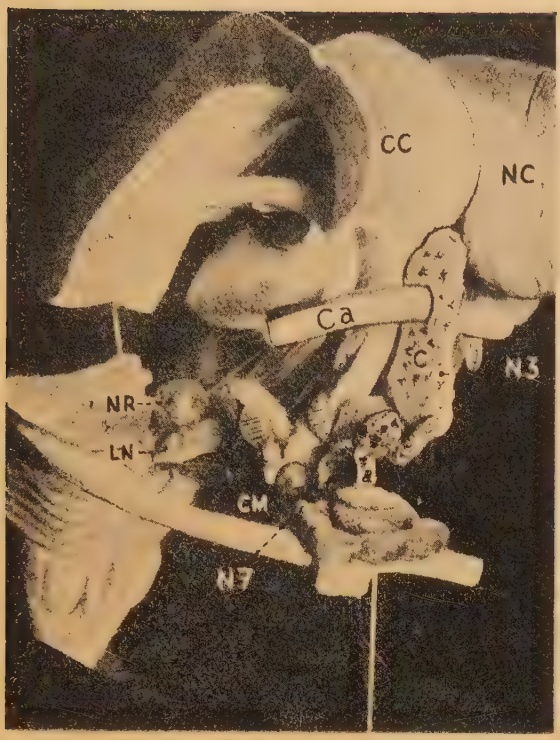

FIGURE 6. — **Reconstitution du diencéphale (vue en trois-quart droit). (1)**

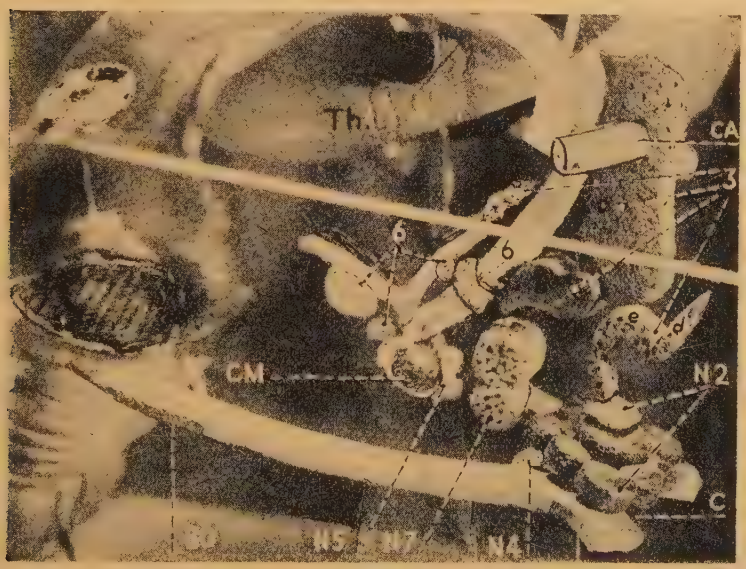

FIGURE 7. — **Reconstitution du diencéphale (détail du profil droit). (1)**

laire (noyau n° 3), le noyau de la bandelette optique (n° 2), le noyau ventral du tuber (n° 4), le très important noyau diffus parvo-cellulaire (n° 7), le noyau de passage du tuber (n° 5). Entre ces noyaux parfaitement topographiés, il faut signaler la presence d'un véritable semis de petits éléments cellulaires, de caractère végétatif. On voit apparaître le noyau supra-mamillaire (n° 6) et les premiers éléments du noyau hypothalamo-mamillaire (n° 8).

La coupe sagittale IV est strictement médiane; elle intéresse par conséquent le chiasma dans sa portion transversale et elle passe entre les deux corps mamillaires. Sur la figure 4, le corps mamillaire *CM* n'est pas coupé, il se présente avec son relief complet. Le 3ème ventricule est largement ouvert ainsi que le début de l'aqueduc de Sylvius. *TM* est le trou de Monro et *CEII* la commissure inter-thalamique, *PC* le plexus choroïde.

Les noyaux sont réduits à leur minimum; le plus volumineux reste N2, noyau de la bandelette optique. Derrière le nerf optique, se trouve N4, noyau ventral du tuber. Au-dessus du nerf optique s'élève la lame sus-optique fort mince, mais qui renferme encore de nombreux éléments du noyau paraventriculaire médian N3, et en particulier N3*c*, qui est le noyau filiforme, et N3*d*, le noyau de la lamelle sus-optique.

Disposition générale des noyaux. — Grâce aux coupes sériées sagittales para-médianes, se rapprochant de plus en plus de la ligne médiane, atteignant celle-ci puis la dépassant, il est possible d'établir une reconstitution générale des noyaux diencéphaliques dans l'espace.

La technique employée par M. Pasquier s'inspire des reconstitutions embryologiques sur plaques de cire, mais on a utilisé de minces lames de liège, de 5 à 7 mm. d'épaisseur. Un véritable décalque des coupes sériées a été pratiqué, intéressant bien entendu les noyaux étudiés; ces lames ont été découpées et superposées et ainsi a pu être établi un montage général dont les figures 5, 6 et 7 donnent une représentation.

Afin de permettre une identification plus aisée des noyaux, ces trois photographies ont été prises de la manière suivante : la fig. 5 représente l'ensemble vu de face, la ligne médiane étant représentée par la tige verticale qui soutient le chiasma *CH; CC* représente le corps calleux, *TH*, le noyau interne du thalamus, *Ca* la commissure antérieure. On remarque tout de suite que les noyaux se disposent en deux zones bien distinc-

tes par rapport à la ligne médiane : le groupe médian représenté par les noyaux de la bandelette optique qui sont eux-mêmes juxta-chiasmatiques et super-chiasmatiques. De plus, au-dessus de ce groupe important, se trouve un noyau médian faisant partie du groupe para-ventriculaire, N 3.

Le groupe para-médian est beaucoup plus important et complexe; sur cette figure 5, il est représenté par les deux gros noyaux para-ventriculaires N 3, se subdivisant lui-même en deux groupes dont le noyau *c* médian est de beaucoup le plus important.

La figure 6 représente la même reconstitution des noyaux dans l'espace, mais cette fois vus de 3/4. On reconnaît très facilement N 2 les noyaux de la bandelette optique, et N 3 *d*, *e*, qui sont les noyaux médians dont il a été question précédemment.

On devine déjà la complexité des noyaux para-médians, disposés en avant et en arrière des corps mamillaires *CM*, qui servent de repère; N 3 *e*, représente le noyau pré-commissural, de beaucoup le plus volumineux de tous. Derrière lui et devant le trigone, se place N 3 *b*, qui est le segment principal du noyau para-ventriculaire. Sur le même axe se situe le gros noyau diffus parvo-cellulaire N 7. Les autres noyaux juxta-mamillaires se trouvent mieux identifiés sur la figure suivante.

La figure 7 est tout à fait latérale et permet de voir le développement général de tous ces noyaux diencéphaliques. Elle a l'inconvénient de ne pas distinguer parfaitement les noyaux situés sur la ligne médiane et les autres para-médians. *LM*, représente cette ligne médiane théorique derrière laquelle s'étagent les différents noyaux; on reconnaît tous ceux qui ont été déjà désignés : N3, N2, N7. Au centre, servant de repère principal, se trouve le corps mamillaire *CM;* N 4 est le noyau ventral du tuber. Derrière et au-dessus de lui se trouve le très important noyau diffus parvo-cellulaire derrière lequel se trouve le noyau de passage du tuber N 5 situé en avant du corps mamillaire. N 6 est l'importante formation supra-mamillaire de Roussy et Mossinger comprenant 5 noyaux secondaires répartis autour du corps mamillaire, en arrière et au-dessus de lui.

CHAPITRE III

Résumé de nos constatations

Il ne nous est pas possible, faute de place, de présenter la description détaillée des 20 protocoles anatomiques sur lesquels est basé notre travail, ni l'exposé de chaque atteinte nucléaire. Nous nous bornerons à un résumé général :

Nos coupes ont été traitées par la méthode de Nissl et les lésions rencontrées vont de la chromatolyse du premier degré à la disparition à peu près complète de la cellule elle-même dont il ne reste qu'une silhouette protoplasmique prenant à peine le colorant et le nucléole, « ultimum moriens ». Cette atteinte ultime correspond à la Schattenzelle, l'ombre cellulaire des Allemands. Souvent l'appareil chromatique de Nissl prend la forme particulière d'une bande compacte, située à la périphérie de la cellule, ou au contraire d'une très fine poussière. Un autre type de lésion, très fréquente est l'homogénéisation complète de l'appareil chromatique qui ne forme plus qu'une masse dense s'imprégnant fortement et très vite par le colorant basique. Il est extrêmement important de détecter dans ces préparations quelques cellules ganglionnaires en parfait état; bien que toutes les pièces étudiées aient été formolées dans les heures qui ont suivi la mort, il est du plus haut intérêt d'observer des éléments cellulaires intacts; ainsi on ne saurait attribuer à des artefacts les lésions nucléaires et protoplasmiques des cellules voisines.

Pour plus de commodité, nous commençons à diviser les lésions cellulaires en trois catégories : type A, destruction totale (Schattenzellen); type B, lésions prononcées du protoplasme et du noyau; type C, lésions beaucoup moins impor-

tantes, mais encore indiscutables. De plus, nous avons établi une moyenne de lésions pour les principaux noyaux, établie avec dix protocoles particulièrement typiques: par exemple, le noyau de la bandelette optique comporte dans les dix cas des lésions importantes avec destruction de cellules de 22%, 30%, 32%, 33%, 36%, 38%, 42%, 44% et 45%. Il y aura donc un indice de destruction du type A, moyen de 36% pour les dix protoocles avec des extrêmes de 22% à 45% ; il y a donc, grosso modo, une destruction totale d'un tiers des cellules ganglionnaires du noyau antérieur de la bandelette optique.

La distribution des lésions que nous allons exposer représente donc une vue d'ensemble, une sorte de moyenne générale qui peut, de ce fait, paraître quelque peu imprécise mais dont l'intérêt n'échappe pas, pour la même raison :

a) *Noyau rouge, locus niger.* Aucune lésion notable n'est à signaler en dehors d'une augmentation assez banale de la microglie. Les cellules ganglionnaires du locus niger ont toujours été parfaitement conservées.

b) *Les corps mamillaires*, sont toujours lésés, et plus particulièrement chez l'enfant, au maximum quand il y a hydrocéphalie et dilatation du IIIe ventricule. La trame de fond est très infiltrée par la microglie cellulaire et des cellules d'origine conjonctive, de lymphocytes. Les images de destruction cellulaire, du type A (cellules ganglionnaires des noyaux mamillaires externe et interne, à proprement parler) sont de l'ordre de 10% en moyenne, avec des extrêmes de 7 et 13%. Les images d'atteinte partielle (B) (différentes modifications de l'appareil chromatique indiquées précédemment) sont de l'ordre de 20%, en moyenne. La plupart des éléments magnocellulaires du tubercule mamillaire accessoire sont indemnes.

c) *Les noyaux juxta-mamillaires* sont nombreux et importants : noyaux du champ de Forel, noyaux hypothalamo-mamillaires de Roussy et Mosinger N 8 (Synonymes : Noyaux mamillo-infundibulaires, ou tubéro-mamillo-trigonaux de Laruelle), noyau de passage du tuber de Foix-Nicolesco N 5 (synonyme : Noyau pro-mamillaire de Roussy et Mosinger). Il est parfois difficile de distinguer ces formations, et en particulier les supratrigonales, des éléments thalamiques. Ici, les destructions importantes du type A sont beaucoup moindres qu'au niveau des corps mamillaires. Indice

FIGURE 8 (pièce 658)

RI..., 13 mois. Méningite tuberculeuse caracterisée, après infection micro-nodulaire et grosse adénopathie hilaire, traitées par streptomycine. La méningite est apparue malgré 60 gr. de streptomycine; elle évolue rapidement en un mois, malgré la reprise de la streptomycine par voie générale et intra-rachidienne. Aucune lésion arachnoïdienne de la convexité. Arachnoïdite inflammatoire et purulente très importante autour du bulbe, de la protubérance et des pédoncules engainant également le chiasma et colmatant complètement l'entrée de la vallée sylvienne. Hydrocéphalie importante.

Noyau de la bandelette : La trame de fond est particulièrement infiltrée surtout sur la partie supérieure droite de la figure. Raréfaction cellulaire considérable. Une seule cellule, dans la partie centrale est tout à fait indemne, toutes les autres sont extrêmement atteintes.

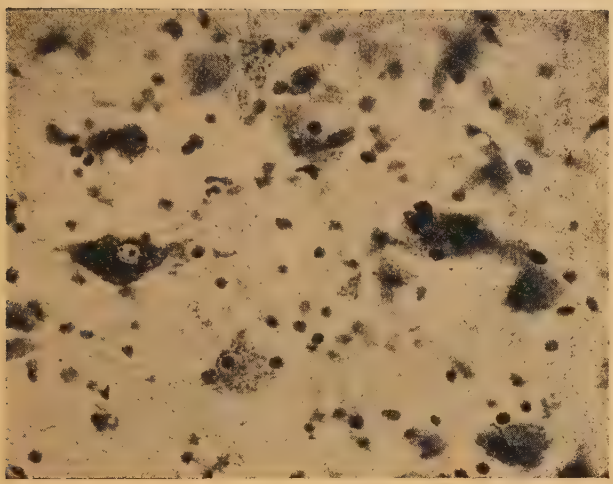

FIGURE 9 (pièce 658)

Même noyau que dans la fig. 8, grossissement plus fort, en celloïdine et thionine.

On remarque trois cellules qui sont presque complètement détruites à peine colorées. Deux autres présentent une homogénéisation importante du protoplasma et du noyau; nombreuses figures de neuronophagie.

FIGURE 10 (pièce 674)

Mas... Méningite tuberculeuse caractéristique à évolution aiguë, ayant débuté en quelques jours par un état méningé, 6 mois après une pleurésie séro-fibrineuse. La mort survient rapidement, 10 jours après le début du traitement par la streptomycine, 2 gr. par voie générale, 5 ctgr. par voie atlo-occipitale.

La figure représente une portion du noyau paraventriculaire, la trame de fond spongieuse, œdémateuse, avec astrocytose diffuse; à peu près toutes les cellules ganglionnaires sont très fortement lésées : dégénérescence du protoplasma avec homogénéisation prenant très fortement le colorant basophile, d'un bloc; très importante atteinte nucléaire. suppression complète des neurofibrilles et des prolongements. Beaucoup de cellules sont réduites à un bloc chromatique diffus, homogène, dense, sans le moindre détail. Il ne s'agit certainement pas d'artefact car les cellules du locus niger sont en parfait état.

FIGURE 11 (pièce 665)

AD... Méningite tuberculeuse typique; début tout à fait brutal par une aphasie importante, alors qu'il paraissait être en pleine santé. Puis crises Bravais-Jacksoniennes et hyperthermie. Mort 15 jours après sans avoir reçu de streptomycine.

Arachnoïdite de la convexité et de la base. Le lac central est notablement dilaté; l'arachnoïdite de toute la région basilaire est importante, mais n'a rien de commun avec l'exsudation dense et épaisse des formes prolongées.

Tous les noyaux diencéphaliques sont fortement atteints.

Ici le noyau paraventriculaire au faible grossissement. Considérable raréfaction cellulaire.

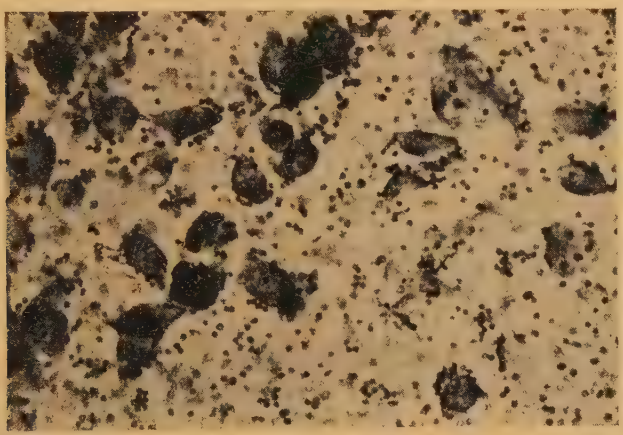

FIGURE 12 (même pièce, même noyau que dans la fig. 11)

A un grossissement moyen montrant les altérations très importantes de toutes les cellules végétatives : Schattenzellen. Figure de disparition presque complète avec neuronophagie très importante; fréquence de l'homogénéisation du protoplasme. De-ci de-là, quelques éléments parfaitement conservés, avec leur appareil chromatique intact, montrent qu'il ne s'agit certainement pas d'artefacts de préparation.

moyen 10% pour les dix protocoles, l'atteinte plus modérée de type B, 10% encore, les autres éléments cellulaires sont normaux, ou vraiment si peu modifiés qu'on ne peut en faire état, à coup sûr; cependant la margination des noyaux est particulièrement fréquente.

Il faut établir une exception pour la portion inférieure du noyau de passage du tuber N5, qui est la plus superficielle; ici l'infiltration de la trame de fond est très importante et la destruction des cellules ganglionnaires fort marquée, atteignant une moyenne de 50% pour le type A.

d) Il en est de même de tout le groupe des *noyaux antérieurs* N. ventral du tuber de Foix, N4; N. de la bandelette optique N2; N. diffus parvo-cellulaire, dans sa portion basse en particulier N7, les parties les plus antérieures du noyau para-ventriculaire N3, plus particulièrement les noyaux filiformes (N3, *e* et *f*) et surtout de la lamelle sus-optique (N3 *d*). D'une manière générale, ces formations sont extrêmement atteintes; l'indice de destruction moyen est de 40% pour le groupe A, de 38% pour le groupe B. Certains noyaux disparaissent entièrement, tels le filiforme et celui de la lamelle, dont l'index de destruction intégrale est de 80%; chez cinq malades, il ne reste plus trace d'aucun élément différencié, ils ont fait place entièrement à l'infiltration banale, très dense, par les lymphocytes, pyocytes, éléments microgliques.

En voici un exemple : Pièce 658, Alain R..., 13 mois. Rougeole en janvier 1948; tousse et maigrit depuis lors. Le 13 février, la radiographie montre des opacités micronodulaires et le 17, on trouve des B.K. dans le liquide de tubage. On commence immédiatement la streptomycine, 0g.50 par jour. Amélioration notable en mars et avril (augmentation de poids de 7 kg.); on continue la streptomycine jusqu'au 10 juin (60 gr.). Mais vers le 20e jour apparaît une certaine somnolence, avec 65 lymphocytes, 0g.90 d'albumine, 6g.80 de chlorures. On injecte chaque jour 0g.03 de streptomycine intra-rachidienne et 0g.50 intra-musculaire, sans résultats. Mort le 19 juillet; pas d'hydrocéphalie bloquée.

Les noyaux diencéphaliques sont extrêmement atteints, en particulier le noyau paraventriculaire N3, dont on ne peut identifier le noyau horizontal postérieur *a*. Le noyau parvocellulaire est particulièrement lésé; la raréfaction des grands éléments est considérable, de l'ordre de 75%; toutes les cellules restantes sont réduites à l'état de Schattenzellen. Le corps

mamillaire est extrêmement éprouvé, lamellisé; les noyaux pré et post-mamillaire ont à peu près complètement disparu et les éléments restants sont excessivement altérés; par contre, les cellules nigériennes sont intactes.

Peut-on aller plus loin? Est-il possible d'attribuer tel ou tel syndrome prédominant à l'atteinte de tel ou tel groupe diencéphalique? L'étude attentive de nos protocoles anatomiques et cliniques ne le permet pas. Et on pouvait bien s'y attendre. Que des centres végétatifs importants se trouvent localisés sous le thalamus, aucun doute. Que les noyaux diencéphaliques jouent un rôle capital dans le réglage des grands métabolismes, pour constituer l'état de veille, de sommeil, de confusion, de coma, dans la thermo-régulation, le bon usage des lipides et protides, les variations physiologiques de la tension artérielle, ceci est également assuré, mais sans précisions topographiques. On ne peut situer exactement, chez l'homme, le ou les centres du sommeil et de la veille.

Notre travail ne constitue donc qu'un pas en avant et ne peut en rien servir à résoudre le problème topographique des centres végétatifs du névraxe. Il met seulement l'accent sur l'importance d'un secteur arachnoïdien, le lac central, et parenchymateux, les noyaux végétatifs de la base, au cours de la méningite tuberculeuse.

DEUXIÈME PARTIE

Etude Séméiologique
Les Syndromes de méningo-diencéphalite

CHAPITRE PREMIER

Conditions d'apparition
Cadres cliniques évolutifs

Les modalités évolutives des méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine sont actuellement bien connues. M. SÉDALLIAN et ses collaborateurs distinguent dans l'évolution de la méningite traitée un syndrome suraigu et un syndrome de rémission (*Journal de médecine de Lyon*, 5 juillet 1948).

Plus récemment (*Semaine des hôpitaux de Paris*, 30 juin 1949) Etienne BERNARD, KREIS, Mlle LOTTE, CHICHE et PALEY ont repris la description des divers types évolutifs de la maladie.

Il ressort de ces travaux que l'on peut considérer les choses ainsi :

1° 30% en moyenne des méningites déclarées évoluent d'une seule tenue. Il s'agit bien d'un syndrome aigu immédia-

tement grave ou rapidement aggravé qui ne diffère guère de celui des méningites non traitées. Le coma s'y trouve précocément installé ou apparaît dans les délais habituels, la fièvre reste élevée et une paralysie oculaire s'installe, l'amaigrissement est rapide. Les signes fonctionnels et méningés ne subissent aucune régression, le liquide reste très perturbé; la streptomycine paraît ne rien modifier du tableau clinique anciennement connu. En un délai de quinze jours à un mois ces malades meurent.

2° D'autres méningites ont une évolution retardée de un à cinq mois et représentent, cliniquement parlant, une forme chronique de méningo-encéphalite, caractérisée par une régression très incomplète des symptômes, traduisant l'arrêt de la phase aiguë, mais avec persistance de la céphalée, de quelques vomissements et de la méningite humorale. Seules les manifestations psychiques, les contractures et la fièvre, se sont atténuées momentanément.

Après cette régression partielle, le malade s'installe dans un état cachectique, avec troubles trophiques cutanés et des signes neurologiques nouveaux peuvent apparaître : paralysies oculaires, aspect figé pseudo-parkinsonnien, symptômes choréiques, myoclonies, confusion mentale, rétention urinaire. Cet état apparaît irréversible et aboutit à un coma terminal. Ces méningites retardées cachectisantes, groupent environ 25% des cas dans la statistique de M. Etienne Bernard, 10% des cas dans une statistique présentée par notre Maître le Professeur Tapie à l'occasion des Journées Médicales toulousaines 1949, et 18% dans notre lot d'observations.

3° 45% environ des méningites traitées précocément évoluent vers la régression complète du syndrome clinique tandis que persiste le syndrome humoral durant plusieurs mois. Ici la méningite humorale est toujours lentement régressive; les dangers d'un arrêt trop précoce du traitement sont considérables, la rechute est d'autant plus fréquente que le traitement a été plus court. M. Etienne Bernard a montré qu'une durée thérapeutique de neuf mois était indispensable pour juguler « le risque rechute ».

Il va de soi que nos douze malades guéris (au moins en apparence), et sans aucun traitement depuis 4, 9 et 16 mois, appartenaient à ce type clinique.

Cependant, une de nos malades traitée sans interruption pendant 11 mois est morte dans un tableau d'hydrocéphalie

et l'autopsie a montré l'existence d'une méningo-diencéphalite à peu près pure. La méningite régressée cliniquement n'est donc bien qu'un masque trompeur d'une méningite anatomiquement chronique et évolutive.

Nous avons voulu essayer de fixer les conditions d'apparition (ou de survivance) de la méningite de la base en fonction de ces trois types évolutifs classiques. Nous avons à cet effet groupé nos cas anatomiquement vérifiés en trois catégories selon la durée évolutive et le type clinique, d'ailleurs relativement liés :

PREMIERE CATEGORIE. — Quatre cas de méningite rapidement évolutive en dix à quinze jours.

Dans les quatre cas les lésions de la convexité étaient tout à fait notables et diffuses. Dans deux cas la méningite de la base était modérée, n'offrant pas l'aspect organisé et puriforme habituel. Voici les comptes rendus anatomiques résumés :

Obs. I. — Forme méningée et comateuse précoce, dix jours d'évolution; miliaire à gros grains. Aspect de grande méningite tuberculeuse aiguë aussi bien de la convexité que de la base. Œdème diffus de tout le manteau cortical. Réaction puriforme limitée au niveau des pôles frontaux. A la base, arachnoïdite diffuse, modérée péri-chiasmatique, péri-pédonculaire, enveloppant protubérance et bulbe, n'ayant pas l'aspect puriforme de celle qui enveloppe les pôles frontaux. Pas d'hydrocéphalie ni d'épendymite. A la coupe : très grosse lésion hémorragique et malacique dans le pôle frontal droit.

Obs. II. — Début à symptomatologie corticale (crises de Bravais Jackson, aphasie), coma terminal. Durée 15 jours, Pas d'œdème. L'arachnoïdite intéresse convexité et base. Une plaque d'arachnoïdite crémeuse recouvre la pôle frontal droit. Granulations disseminées à gauche. Réaction minime au niveau des citernes chiasmatique et interpédonculaire, les formations vasculo-nerveuses de la base se détachent bien. Pas d'hydrocéphalie, pas d'épendymite.

Obs. III. — Début insidieux, fébrile; évolution vers un coma terminal; liquide hémorragique. Aspect lisse de la convexité, très grosse dilatation de tous les vaisseaux superficiels, gros œdème fine arachnoïdite diffuse, mais discrète. A la base, arachnoïdite puriforme et hémorragique engainant carotides, troisièmes paires, et chiasma. Œdème des faces inférieures des lobes occipitaux et frontaux. Fosse postérieure libre de toute arachnoïdite. A la coupe : dilatation ventriculaire, les ventricules latéraux sont occupés par un liquide hé-

morragique. Poche d'encéphalite caséeuse, limitée par une sorte de coque en dedans de la corne temporale à gauche.

Obs. IV. — Typhobacillose; début encéphalitique à type confusionnel. Traitement par la streptomycine depuis le début de la typhobacillose. Le syndrome méningé d'apparition tardive, se constitue sous streptomycine au 40e jour de la maladie. Evolution de la méningite déclarée : mortelle en 9 jours. Aspect classique d'une méningite de la convexité et de la base avec œdème global relativement important. Réaction arachnoïdienne modérée, mais nette au niveau de tous les sillons (surtout aux lobes frontaux). Arachnoïdite dense dans les vallées de Sylvius et de Rolando. Grosse lésion de la base : arachnoïdite massive, dense, puriforme au niveau des pédoncules et de la région pituitaire et péri-chiasmatique. A la coupe : pas d'hydrocéphalie, pas d'encéphalite abcédée, pas de piqueté hémorragique.

Ainsi, dans des cas à début méningitique franc, bruyant, d'évolution aiguë, la base participait au même processus granulique que la convexité. Dans des cas à début plus insidieux, la lésion essentielle reste à la base, mais la convexité est loin d'être indemne. Il est à remarquer que dans les observations III et IV il est difficile de préciser le début réel de l'affection; il est probable qu'il est plus ancien que celui de la méningite cliniquement déclarée.

Il s'agit cependant dans ces quatre cas plus d'une méningo-encéphalite diffuse que d'une méningite de la base.

DEUXIEME CATEGORIE. — Trois cas de méningite cliniquement chronique, répondant assez bien à la description donnée plus haut. L'évolution a duré de un à trois mois.

Dans les trois cas, la méningite de la base avait un aspect puriforme, elle était considérable. Dans les deux cas évoluant en un mois, l'arachnoïdite de la convexité est encore notable. Dans le troisième cas, ayant évolué trois mois durant, l'arachnoïdite de la convexité est tout à fait discrète. Dans les trois cas l'hydrocéphalie était importante.

Obs. I. — Méningite d'allure subchronique fébrile et cachectisante, mort dans un tableau d'hypertension crânienne au bout d'un mois d'évolution. A la convexité : œdème cérébral; fine arachnoïdite dense, nacrée, recouvrant et colmatant les sillons, effaçant les scissures de Sylvius et de Rolando, avec nombreuses granulations le long des vaisseaux. A la base : arachnoïdite kystique effaçant les lacs interpédonculaire et chiasmatique, engainant les troisièmes et quatriè-

mes paires ainsi que le chiasma. A la coupe : hydrocéphalie interne bloquée comportant la dilatation des ventricules latéraux, du troisième ventricule et de l'aqueduc de Sylvius. Importantes lésions de méningo-encéphalite; les sillons sont colmatés par des exsudats purulents entourant les vaisseaux et accolant les circonvolutions.

Obs. II. — Forme somnolente chez un nourrisson de 8 mois. Evolution subchronique en un mois. Léger œdème. A la convexité : quelques granulations disséminées. Les sillons de Rolando et de Sylvius sont occupés par une arachnoïdite franchement épaissie et purulente à droite comme à gauche. Très discrètes granulations au niveau des méninges de la fosse postérieure. A la base : arachnoïdite importante puriforme, épaisse, engainant les carotides et le chiasma, débordant vers les deux vallées sylviennes, et à la partie antérieure du sillon interhémisphérique. A la coupe : distension des cornes frontales des ventricules.

Obs. III. — Méningite chronique typique cachectisante d'allure comateuse. Peu de manifestations encéphalitiques. Coma précoce, le malade reste trois mois dans un coma complet très profond. Pas d'œdème à la convexité : ni arachnoïdite, ni granulations; les circonvolutions sont bien dessinées. Cependant, discrète arachnoïdite au niveau des scissures de Sylvius et de Rolando, présence à ce niveau de quelques granulations très minimes. Arachnoïdite très discrète de la grande citerne et des lobes inférieurs du cervelet. Arachnoïdite minime au niveau du bulbe et de la protubérance. A la base : importante arachnoïdite des citernes basales. A la coupe : hydrocéphalie considérable avec large distension des trous de Monro. Ependymite notable.

Ainsi, il semble bien que la méningite de la base apparaît d'autant plus prédominante que l'évolution a été plus longue. C'est la seule lésion importante coexistant avec l'hydrocéphalie. Dans l'observation III, il s'agit pratiquement d'une méningo-diencéphalite à peu près pure, les lésions de la convexité et de la fosse postérieure étant d'une extrême discrétion.

TROISIEME CATEGORIE. — Trois cas de méningite d'une durée supérieure à trois mois.

Dans le premier cas l'évolution fut chronique et d'une seule tenue pendant cinq mois; la mort survint dans la cachexie progressive et le coma. Dans le deuxième cas (nourrisson de 13 mois) une rémission notable fut observée après quelques jours de traitement; elle a duré un mois; puis survint une deuxième poussée évolutive avec réapparition des si-

gnes méningés suivie d'une nouvelle rémission clinique à peu près complète pendant deux mois. A ce moment apparaît un syndrome d'hypertension cranienne, un coma, une cachexie rapide. La mort survint dans un tableau d'hydrocéphalie disjoignant les os du crâne. Durée totale cinq mois. Dans le troisième cas, la durée du traitement fut de onze mois, la rémission fut complète sur le plan clinique, très incomplète sur le plan humoral; au onzième mois, un syndrome d'hypertension cranienne s'installe, crée une cécité, et emporte le malade en douze jours. Dans les deux derniers cas il y avait une miliaire pulmonaire typique associée et la méningite fut très précocement traitée.

Les protocoles anatomiques suivants, répondent dans l'ordre aux cas ci-dessus :

Obs. I. — A la convexité : arachnoïdite diffuse vraiment très minime; à la base : grosse lésion constituée par un important foyer d'arachnoïdite adhésive, purulente, de la région interpédonculaire et périchiasmatique. Carotides et troisièmes paires sont étroitement engainées. Cette arachnoïdite déborde à la partie inférieure du sillon interhémisphérique. A la coupe : légère distension des ventricules surtout marquée au niveau des cornes frontales. Ependymite notable. L'hémisphère droit est occupé par une vaste poche d'encéphalite abcédée, caséeuse, qui communique avec la corne temporale du ventricule latéral.

Obs. II. — Œdème cérébral. A la convexité : absence complète de réaction arachnoïdienne et de granulations périvasculaires. Aucune adhérence de l'arachnoïde au parenchyme. A la base : arachnoïdite dense, épaissie, puriforme, débordant très largement dans les vallées sylviennes, le sillon interhémisphérique, les faces antérieures de la protubérance et du bulbe; elle englobe étroitement nerfs crâniens et vaisseaux. A sa surface, aucune granulation n'est visible même au binoculaire. A la coupe : hydrocéphalie importante et bloquée, dilatation importante de l'ensemble des ventricules et de l'aqueduc. Ependymite granuleuse banale.

Obs. III. — Œdème cérébral. Réaction méningée intéressant uniquement la base. (Il s'agissait d'un sujet adulte âgé de 20 ans.) Il n'y a que de très rares et très discrètes granulations dans quelques sillons de la convexité, le long des vaisseaux veineux. A la base : contraste extrême entre les pôles frontaux et temporaux recouverts par une arachnoïde intacte, et d'autre part le lac interpédonculaire et la grande citerne qui sont occupés par une arachnoïdite extrêmement dense, purulente en certains points. Le tronc basilaire apparaît à peine à travers cette arachnoïdite. Il est impossible d'isoler les 5e et 6e paires. La pointe même du lobe temporal ne peut pas

être soulevée car l'arachnoïdite puriforme, dense, occupe toute l'entrée de la vallée sylvienne. On ne reconnaît pas la tige hypophysaire et les branches antérieures du chiasma s'isolent avec peine de cette gangue. A la coupe : aucun exsudat dans la scissure de Sylvius. Hydrocephalie communicante très importante.

Ainsi, ces trois pièces offrent l'aspect d'une méningite de la base à peu près pure; les méninges de la convexité étant pratiquement exemptes de lésions. Elles montrent le caractère caséeux, puriforme de la méningite de la base. Il y a tout lieu d'admettre que les lésions des méninges basales n'ont pas été influencées par la streptomycine. Il n'en a pas moins existé pour cela une rémission clinique d'autant plus frappante que la plus importante et la plus longue a été présentée par le malade qui offrait les lésions les plus importantes de la base (Obs. III). On ne saurait concevoir que dans ce cas particulier, la méningite de la base ait pu se créer en fin d'évolution et acquérir rapidement ce caractère caséeux. S'il en avait été ainsi, il faudrait en effet admettre qu'elle se soit créée chez ce malade en douze jours (épisode qui correspond à une aggravation brutale sans transition avec l'état de rémission antérieur). Or, les deux premiers cas du premier groupe de malades (méningites à évolution aiguë en 10 à 15 jours), chez qui le début de la maladie peut être bien précisé, montrent que les lésions de la base n'ont rien de commun avec l'aspect purulent observé chez les sujets du troisième groupe et en particulier de l'observation III. Par conséquent, il n'est pas possible de soutenir que cette méningite de la base se soit créée à l'occasion d'une rechute ou d'une récidive chez le malade emporté en 12 jours au bout de onze mois de traitement continu et huit mois de rémission clinique.

La méningite de la base paraît donc être la survivance de la méningite tuberculeuse du malade. Elle est d'autant plus importante et d'autant plus exclusive, que l'évolution et le traitement ont été plus prolongés. Les méninges de la base sont le siège de remaniements lésionnels à tendance caséeuse et lentement extensive. Ces lésions par l'entrave qu'elles apportent à la résorption du liquide céphalo-rachidien conditionnent l'hydrocéphalie, qui, nous le verrons, est la cause habituelle de la mort des méningitiques à longue évolution.

M. Etienne Bernard, dans sa description clinique de la méningite chronique cachectisante, laisse entendre qu'il pourrait s'agir d'une méningo-névraxite tuberculeuse diffuse; mais

des évolutions chroniques d'au moins trois mois au cours de méningo-diencéphalites anatomiquement confirmées ayant conduit les malades à la cachexie, à l'hydrocéphalie, à la somnolence, peuvent créer des tableaux cliniques tout à fait comparables.

La méningo-diencéphalite se définit anatomiquement comme une méningite caséeuse de la base avec atteinte diencéphalique. Elle ne correspond pas obligatoirement et exclusivement à une seule des trois formes cliniques évolutives classiques des méningites tuberculeuses traitées. Elle répond en effet à deux formes cliniques de longue durée mais essentiellement différentes d'aspect :

— la méningite chronique cachectisante dans laquelle les troubles du sommeil, la profondeur et la durée du coma, les dérèglements thermiques, le degré de cachexie sont certainement au prorata de l'atteinte du diencéphale.

— la méningite régressée sur le plan clinique, incomplètement régressée sur le plan humoral, dans le cas où celle-ci conduit tardivement le malade à la mort.

Conclusions :

1° Les méningites tuberculeuses d'évolution suraiguë ou aiguë mortelles malgré le traitement ne sont pas des méningo-diencéphalites; elles répondent à des formes anatomiques de méningo-encéphalite diffuse.

2° Les méningites tuberculeuses chroniques et les méningites tuberculeuses régressées sur le plan clinique, incomplètement régressées sur le plan humoral, sont des méningo-diencéphalites.

3° La méningo-diencéphalite avec le caractère puriforme des lésions méningées et son siège d'élection à la base cérébrale, apparaît d'autant plus prédominante ou d'autant plus pure, que l'évolution de la méningite traitée a été plus longue.

4° La persistance de la méningite de la base, son évolution à bas bruit, sous le couvert de la streptomycine et d'une rémission trompeuse prolongée, justifient que l'on tente d'en rechercher les signes et d'en faire du vivant des malades le diagnostic clinique.

CHAPITRE II

Le syndrome humoral

On pouvait être tenté de rechercher le témoin de la persistance de la méningite de la base dans l'étude du syndrome humoral du malade. On sait en effet que la méningite humorale survit toujours à la régression clinique et subit elle-même des fluctuations sous le masque de cette rémission trompeuse. Nous avons examiné dans le liquide céphalo-rachidien d'une part le devenir de la cytose et de l'albuminose, d'autre part le devenir des chlorures et des sucres. Nous traiterons l'étude du L.C.R. sous l'angle séméiologique dans les méningites tuberculeuses traitées en général (cas d'évolution favorable et cas mortels). Nous verrons ensuite quelles conclusions on peut en tirer en ce qui concerne le diagnostic de la méningo-diencéphalite.

I. — Cytose et Albuminose

Il est naturellement important de suivre la cytologie et les variations de l'albuminorachie au cours de l'évolution des méningites tuberculeuses traitées. L'intérêt de cette étude a été bien souligné par Debré, Thiefry et Brissaud, dans un très remarquable travail sur le traitement de la méningite tuberculeuse et de la tuberculose miliaire de l'enfant.

Ces auteurs ont attiré l'attention sur la valeur de la lymphocytose de longue durée, s'attachant de façon étroite aux fluctuations de la méningite sous l'effet du traitement, et bien différente de la lymphocytose traumatique par ponctions ré-

pétées, ou de la lymphocytose par intolérance à la streptomycine. Ces dernières sont ou discrètes ou notables, mais toujours transitoires et cédant par l'abandon de la voie rachidienne d'introduction de l'antibiotique. Ils ont surtout axé le problème de la lymphocytose sur la conduite à tenir thérapeutique.

En ce qui nous concerne, nous avons voulu simplement essayer de suivre les fluctuations de la méningite humorale. A cet effet, nous avons superposé les courbes de la cytose et de l'albuminose chez quarante malades contrôlés une fois par semaine avec régularité aussi bien en période de traitement rachidien qu'en l'absence de celui-ci (les ponctions étaient alors pratiquées uniquement dans un but de contrôle et n'étaient pas toujours suivies de l'introduction de la streptomycine par cette voie). Le contrôle du L. C. R. a été fait par voie atlo-occipitale pour la presque totalité des malades. Il ne nous a pas paru qu'il y ait de différence sensible avec les fluctuations de la méningite humorale observées par ponction lombaire, sauf dans les cas où il y avait un blocage rachidien (ce qui a été observé dans deux cas seulement).

Il résulte de cette étude que l'on peut grouper les courbes en deux types distincts, les courbes concordantes et les courbes discordantes. Le plus souvent, en effet, les variations de la cytose et de l'albuminose sont à peu près parallèles; cependant le taux de l'albumine tend quelquefois à baisser avec quelque retard par rapport à la chute cellulaire. Ceci a été parfaitement vu par Debré et ses collaborateurs qui s'expriment ainsi : « Il existe le plus souvent un certain décalage dû à une plus grande inertie de la courbe d'albuminose ». Toutes nos observations de courbes concordantes comportent ce décalage. L'ensemble montre que la méningite humorale évolue par poussées et rémissions successives. Les méningites régressées offrent toutes cet aspect. Nous verrons cependant plus loin que des méningites à régression très incomplète et d'évolution chronique vers la mort peuvent s'accompagner de courbes analogues du liquide céphalo-rachidien.

D'autres courbes ont une allure discordante. Nous les avons rencontrées chez des malades qui sont restés dans un état grave et qui sont morts au bout d'un temps variable malgré le traitement. Elles répondaient toutes à des évolutions cliniques de méningites chroniques. Certes, il n'est guère besoin du L.C.R. pour juger dans ce cas de l'état alarmant du malade et de l'évolutivité propre de la maladie. Il importe cependant

de se méfier d'une intolérance à la streptomycine lorsque l'on observe de grandes variations de la lymphocytose. Sur cette réaction cellulaire d'intolérance, DEBRÉ, THIEFFRY et BRISSAUD s'expriment ainsi : ses caractères principaux sont « la brutalité de son apparition, son intensité (jusqu'à 1.200 ou même 1.700 éléments), les grandes variations quotidiennes dans le nombre des éléments ».

Voici une observation personnelle qui met ce fait en évidence :

Obs. — C... Henri, traité depuis 3 semaines pour méningite tuberculeuse en apparence primitive, entre dans une phase de régression clinique qui dure 12 semaines. La cytose et l'albuminose sont les suivantes :

Semaines	Cellules	Albumine
1e	150	2 gr. 20
2e	90	2 gr.
3e	75	2 gr.
4e	80	1 gr. 80
5e	60	1 gr. 50
6e	35	1 gr. 80
8e	60	1 gr. 50
12e	45	1 gr. 20

A ce moment : réapparition de la céphalée; des vomissements surviennent, très fréquents; l'enfant qui s'alimentait présente une intolérance digestive complète. On prend ces signes pour une rechute de la méningite, bien que l'on n'observe ni signe de Kernig ni raideur notable. Le L.C.R. est examiné quotidiennement et le traitement rachidien repris de façon intensive : une injection par jour et par voie atlo-occipitale de 0 gr. 10 de streptomycine. Voici les résultats dans le L.C.R. :

Semaine		Cellules	Albumine
13e	1er jour	400	1 gr. 50
	2e	60	1 gr. 80
	3e	500	1 gr. 80
	4e	> 1000	1 gr. 60
	5e	200	1 gr. 60
	6e	120	1 gr. 60

On arrête la streptomycine par voie rachidienne, on garde la streptomycine par voie générale à un gramme par jour. En trois jours l'amélioration clinique est considérable, disparition des vomissements, atténuation plus lente de la céphalée. L'alimentation redevient possi-

ble. Le L.C.R. contrôlé une semaine après, puis chaque semaine, montre :

Semaines	Cellules	Albumine
15e	80	1 gr. 50
16e	55	1 gr. 20
17e	45	1 gr. 20
18e	40	1 gr.

L'amélioration est allée de façon progressive; ce malade est sans traitement depuis 9 mois et il a l'apparence de la guérison. Le liquide n'a pas pu être contrôlé après l'arrêt du traitement.

Il paraît donc important de faire une épreuve d'arrêt du traitement rachidien chez un malade présentant de telles discordances des courbes, avec grandes variations de la cytologie, surtout si la méningite paraissait entrer dans la voie de la régression avant la venue de ces manifestations cliniques et humorales d'intolérance. On ne saurait toutefois les confondre avec des dissociations albumino-cytologiques isolées.

II. — Les Dissociations Albumino-Cytologiques isolées.

Elles ont probablement un intérêt plus grand que les courbes dissociées. Malheureusement nous ne pouvons apporter de conclusions valables à ce sujet. Comme le fait remarquer Debré, il s'agit plus d'une hyperalbuminorachie massive et brutale que d'une véritable dissociation albumino-cytologique, si l'on s'en tient à la définition que l'on donne habituellement de ce terme. Nous avons observé certainement d'importantes et fugaces hyperalbuminoses non concordantes avec le taux des cellules. Un de nos malades actuellement guéri en apparence a présenté lors d'une ponction atlo-occipitale un L.C.R. dont l'albumine coagulait en masse dès l'adjonction de X gouttes d'acide trichloracétique. Ce fut un épisode isolé, ses taux d'albumine variant habituellement à cette époque entre 1 gr. 20 et 2 gr. 50. D'autres malades nous ont donné l'occasion d'observer des poussées élevées de l'albuminose : 3 gr. 50, 4 gr., 5 gr., 10 et 12 gr.; Debré croit devoir rapporter ces grandes hyperalbuminoses à un blocage des voies d'écoulement du liquide, entraînant, comme il l'a maintes fois observé, une distension ventriculaire, mais il n'affirme pas qu'il en soit toujours ainsi.

L'une de nos malades ayant présenté de semblables aug-

mentations de l'albumine (cell. 160, alb. 12 gr., et quatre jours après : cell. 65, alb. 11 gr. 50), n'a jamais présenté à ce moment de crise d'hypertension crânienne importante et se trouve actuellement « stabilisée » avec son traitement arrêté depuis seize mois.

A aucun moment il n'a été question pour elle d'intervenir neuro-chirurgicalement. Le jeune R.., cinq jours avant sa mort, avait 4 gr. 50 d'albumine dans son L.C.R. L'autopsie a montré des ventricules normaux. Chez deux autres malades âgés de treize mois et de vingt ans, l'autopsie a révélé une importante hydro-céphalie. On a relevé, dans la semaine qui précéda leur décès, des taux de 4 gr. 50 et 5 gr. d'albumine pour une cytologie ne dépassant pas 90 éléments. Par contre, la malade F..., cinq ans, n'a jamais atteint de pareils taux d'albumine; son autopsie a révélé une énorme distension du ventricule latéral gauche, une dilatation notable, mais moins importante du ventricule latéral droit et du troisième.

On voit donc qu'une dissociation importante albumino-cytologique d'apparition fugace n'est pas forcément le témoignage d'une hydrocéphalie.

III. — Variations de la Cytose et de l'Albuminose.

C'est sur le plan particulier du devenir de la cytose et de l'albuminose au cours des méningites régressées que nous voulons nous placer, nous demandant si leur augmentation est le témoin obligé d'une méningite de la base persistante après la phase aiguë initiale de la méningite. Sous ce rapport diverses questions doivent être posées :

1° Au bout de quelle durée de traitement est-on en droit d'attendre un retour à la normale du liquide céphalo-rachidien dans les cas favorables (c'est-à-dire chez les malades dont la guérison apparaît stable après l'arrêt du traitement) ?

2° Un retour à la normale du L.C.R. est-il à lui seul un indice sûr de guérison ?

3° Les malades dont la méningite de la base, bien localisée et d'allure caséeuse, a été anatomiquement contrôlée, ont-ils eu un L.C.R. normal à un moment quelconque de l'évolution ?

1° *Durée de la méningite humorale dans les cas d'évolution favorable.*

Obs. I. — D... Georges, 9 ans. Le 3 mai 1948 affection d'allure grippale, cutiréaction phlycténulaire de primo-infection.

Le 13 mai début brutal, sans prodromes précis, de la méningite : nombreux BK à l'examen direct du liquide qui contient : cell. 241 (96% de lymphocytes), alb. 1 gr. 20, chlorures 6 gr. 70. Au poumon : image de primo-infection, absence de miliaire; fond d'œil normal. Traitement immédiat par la streptomycine le 14 mai.

Voici l'évolution : régression complète de la raideur et des signes fonctionnels de méningite en 3 semaines, mais persistance de la méningite humorale. La lymphocytose s'élève à 500 éléments puis diminue graduellement; l'albuminose se maintient entre 0 gr. 80 et 2 gr. 50, du mois de mai au mois de septembre.

A partir de septembre 1948, baisse parallèle de l'albuminose et de la cytose qui se stabilisent respectivement autour de 0 gr. 40 et 15 éléments. Le traitement est poursuivi par voie générale uniquement, à partir de septembre. L'aspect clinique est celui d'une complète guérison. En décembre 1948 : L.C.R. (atlo-occipitale) : alb. 0 gr. 40, cell. 20. En mars 1949 : alb. 0 gr. 40, cell. 15. Le 9 mai 1949 : cell. 4, alb. 0.30, chlorures 7 gr. 10, sucre 0 gr. 65.

Il est à remarquer que les chlorures étaient déjà à 7 gr. pour mille depuis le 10 août 1948; les sucres n'ont pas été dosés au début du traitement.

Ainsi on assiste à une amélioration du L.C.R. par paliers : L.C.R. très anormal pendant les cinq premiers mois; L.C.R. subnormal du sixième au douzième mois; L.C.R. normal au bout d'un an de traitement continu.

Obs. II. — B..., 10 ans. Primo-infection suivie de méningite. Est hospitalisée en coma. La P.L. avant le traitement montre : cell. 500 (90% de lymphocytes), alb. 2 gr. 80, chlorures 6 gr. 40. Pas de BK à l'examen direct, mais culture positive. Le fond d'œil est normal. Au poumon : absence de miliaire, image de primo-infection. Traitée au 9e jour de sa méningite, en plein coma, sort du coma après 15 jours de traitement; amélioration clinique rapide en 2 mois. Début de la méningite le 18 juin 1948. Le L.C.R. reste anormal jusqu'au 5 novembre 1948 et contient à cette date : alb. 0 gr. 90, cell. 30. Les chlorures sont normaux depuis le 29 septembre. De novembre 1948 à janvier 1949 l'albumine reste autour de 1 gr., les cellules autour de 30; puis amélioration graduelle jusqu'au 5 avril 1949 : L.C.R. (atlo-occipitale) alb. 0 gr. 30, cell 3, chlorures 7 gr. 10, sucre 0.70.

Ainsi : L.C.R. anormal pendant les cinq premiers mois; L.C.R. subnormal du sixième au neuvième mois; L.C.R. normal après neuf mois de traitement continu.

Obs. III. — C... Henri, 5 ans. Méningite tuberculeuse après primo-infection. Image de scissurite droite à la radio. Fond d'œil normal. Preuve bactériologique faite par culture. Est traité par la streptomycine en Espagne d'avril 1948 à juillet 1948. Arrêt du traitement. Le malade rentre en France et rechute fin août. L.C.R. à la fin du premier traitement (fait en Espagne) : alb. 0.65, cell. 100, chlorures 6 gr. 80. L.C.R. au moment de la rechute : alb. 1 gr. 50, cell. 250 (100% de lymphocytes), chlorures 6 gr. 25, sucre 0 gr. 10 (cet effondrement a été ultérieurement retrouvé); pas de BK. Le L.C.R. reste anormal jusqu'au mois de novembre 1948. En mars 1949 : L.C R. (atlo-occipitale) alb. 2 gr. 10, cell. 65, dont 8% de lymphocytes seulement, chlorures 7 gr., sucre 0.35. En mai 1949, L.C.R. : alb. 0 gr. 40, cell. 15, chlorures 7 gr. 10, sucre 0 gr. 55. Le malade reste en traitement jusqu'au mois de juillet 1949. Sa famille refuse un contrôle du L.C.R.

Donc : L.C.R. anormal pendant onze mois; L.C.R. subnormal du onzième au treizième mois environ. Normalité rigoureuse du L.C.R. incontrôlée.

Ce malade est guéri en apparence et sans traitement depuis plus de neuf mois.

Obs. IV. — C... Roger, 8 ans. Méningite tuberculeuse débutant le 5 mai 1948; hospitalisé le 13 mai : L.C.R. alb. 0 gr. 90, cell. 50, chlorures 6 gr. 10. Le L.C.R. reste anormal jusqu'en novembre 1948, soit 7 mois. L.C.R. subnormal de novembre 1948 à janvier 1949, soit du 7e au 9e mois. L.C.R. normal le 4 janvier 1949 : alb. 0 gr. 30, cell. 3, chlorures 7 gr. 10 (le chiffre cellulaire est attribué au reliquat d'une ponction faite 8 jours avant, et qui avait donné des résultats comparables).

Obs. V. — B... Georges, 19 ans. Méningite tuberculeuse en apparence primitive. Pas de notion précise de primo-infection récente, pas de miliaire pulmonaire, au fond d'œil un tubercule choroïdien. Hospitalisé en coma au 12e jour de la méningite, sort du coma après 18 jours de traitement. A ce moment : le fond d'œil montre l'absence d'œdème de la papille et le tubercule en voie de cicatrisation. L.C.R. anormal pendant 5 mois (la lymphocytose s'est abaissée de 200 à 40 éléments. l'albuminose reste stable autour de 2 gr. 50. L.C.R. subnormal du 5e au 8e mois (lymphocytose de 15 à 20, albuminose autour de 0 gr. 50). Traité 11 mois, le malade est sorti sur sa demande, sans autoriser un nouveau contrôle du liquide. Guérison apparente stable depuis 16 mois en l'absence de traitement. Le malade a repris son métier. Les BK avaient été vus (deux par champ microscopique) dans le culot de centrifugation du liquide avant le traitement.

Nous pourrions fournir quatre autres observations comparables, toutes concernant des enfants âgés de plus de trois ans ou des adultes (aucun nourrisson n'y figure).

Ainsi, dans les cas favorables, le L.C.R. reste très anormal pendant cinq mois en moyenne. Un stade que l'on peut appeler subnormal, persiste jusqu'au neuvième mois environ. Dans les deux cas contrôlés, le L.C.R. n'est revenu normal qu'au neuvième et au douzième mois. Si l'on considère que la régression clinique à peu près complète s'obtient en 1 à 3 mois en moyenne, on se rend compte de la longue survivance de la méningite humorale.

2° *Un retour à la normale du L.C.R. est-il à lui seul un indice sûr de guérison ?*

A cette question nous répondons tout de suite : non. En voici les raisons : Si la plupart de nos douze malades qui sont en apparence guéris ont présenté des courbes concordantes de cytose et d'albuminose, graduellement descendantes, d'autres malades ayant présenté le même type de courbe aboutissant à une normalisation complète ou presque complète du L.C.R., sont morts ou bien ont rechuté.

A. — *Sujets décédés avec un L.C.R. normal ou subnormal.*

Obs. I. — O..., 18 mois. Miliaire granulo-réticulée, diffuse aux 2 champs pulmonaires, nombreux tubercules au fond d'œil. La P.L. faite dès l'apparition des tubercules choroïdiens montre : alb. 0 gr. 35, cell. 50, chlorures 6 gr. 95, sucre 0 gr. 25, (4 BK par champ microscopique à l'examen direct du culot de centrifugation); le liquide obtenu était clair sous une pression de 45 en position couchée; il a un aspect moiré par transparence et contient quelques filaments. Traitement immédiat par la streptomycine. Dix jours après, L.C.R. cell. 1, alb. 0 gr. 30, chlorures 7 gr. 30, sucre 0 gr. 54. Pression (assis), 55. Le malade sombre dans le coma; au fond d'œil, persistance de nombreux tubercules; apparition récente d'un œdème papillaire important (Dr GARIPUY). Mort en hyperthermie après 3 jours de coma.

Obs. II. — Ay..., 9 ans. (Malade du professeur BAUDOT et du Dr Jean PIGASSOU.) A été examiné pour primo-infection dépassée : infiltrat de la base et réaction hilaire à droite. Cuti-réaction fortement positive. N'a pas été soumis au traitement par la streptomycine. Persistance de l'amaigrissement et de la fièvre. Un mois après : céphalée et vomissements. L'examen neurologique pratiqué par le Dr PIGASSOU est entièrement négatif et le fond d'œil est normal. On institue un traitement par la streptomycine, car la ponction lombaire pratiquée, malgré l'absence de signes méningés cliniques,

révèle : alb. 0 gr. 80, cell. 200 lymphocytes, chlorures 6 gr. 65, glucose 0 gr. 30. Pas de BK à l'examen direct, mais la culture sera positive. En 15 jours il est pratiqué 15 injections atlo-occipitales de 5 centigrammes de streptomycine chacune, et la streptomycine par voie générale est administrée à la dose quotidienne de 1 gr. 50. On ajoute à la streptomycine une cure de 6 gr. de « solfone-promine » de provenance italienne. Disparition rapide des signes fonctionnels. Au bout de 10 jours apparaissent des signes encéphalitiques : agitation et délire anxieux, mouvements choréiques aux membres supérieurs. La cachexie s'installe, il n'y a pas de forte hypertension crânienne, et le fond d'œil reste normal.

Une ponction atlo-occipitale quelques jours avant la mort, faite en position couchée, montre : pression + 13, alb. 0 gr. 40, cell. 14, chlorures 7 gr. 55, glucose 0 gr. 80. L'inoculation de ce liquide au cobaye est restée négative.

B. — *Sujets décédés avec un L.C.R. normal et subnormal et ayant rechuté.*

Obs. III. — L... Hélène, 7 ans. Traitée pour méningite tuberculeuse d'août à octobre 1948, présente un baisse progressive du taux des cellules et de l'albumine. Voici la composition du L.C.R. prélevé par atlo-occipitale : 4 septembre : alb. 0 gr. 65, cell. 350, chlorures 6 gr. 80, glucose, 0 gr. 40, pression (assise) : + 20. 28 octobre : alb. 0 gr. 25, cell. 2, chlorures 7 gr. 10, glucose 0 gr. 65, pression (assise) : + 8.

A cette date la régression clinique est manifeste. Deux mois après, la malade faisait à Paris, où l'on avait repris le traitement après une courte interruption pendant le voyage, une rechute grave qui a nécessité la reprise des injections rachidiennes.

Obs. IV. — S. P. Jeanne, 25 ans. Hémoptysie d'alarme; découverte d'une caverne; installation d'un pneumothorax thérapeutique. Six mois après : méningite tuberculeuse, traitée 9 jours après son apparition clinique. La P.L. montre : albumine 0 gr. 30, cell. 370 (80% de lymphocytes), chlorures 6 gr. 87. Après un mois de traitement : alb. 0 gr. 30, cell. 13 (9 lymphocytes et 4 polynucléaires), chlorures 7 gr. 15. La cytose remonte graduellement et se fixe aux alentours de 20 lymphocytes; le taux des polynucléaires est plus variable; l'albumine reste à 0 gr. 50 en moyenne, les chlorures demeurent normaux. Au 6e mois de la méningite apparait un œdème papillaire (Dr GARIPUY). Le taux d'albumine s'élève jusqu'à 1 gr. 50, la cytose n'est guère variable se fixant entre 50 et 90 éléments (les lymphocytes ne dépassent pas 30). Mort dans le coma au 7e mois de maladie.

Ainsi le retour à la normale ou à un état subnormal n'est pas un test assuré de guérison et ne permet pas un pronostic favorable. La possibilité de manifestations encéphalitiques.

d'hypertension crânienne, de réchute de la méningite tuberculeuse, ou plus exactement de poussées évolutives graves, n'est pas écartée.

Dans l'observation I, le fait est d'une netteté absolue, le malade est mort dans un coma hyperthermique accompagné d'œdème papillaire, avec un L.C.R. normal prélevé par P. L. L'autopsie n'a pu être faite pour des raisons privées, mais il est vraisemblable qu'il s'agissait d'une hydrocéphalie.

Dans l'observation II, le L.C.R. n'était pas absolument normal puisqu'il persistait 0 gr. 40 d'albumine et 14 lymphocytes; mais on retiendra les taux normaux des chlorures et du sucre contrôlés respectivement à trois et deux prélèvements successifs. L'amaigrissement fut cependant rapide, la cachexie évidente, mais le fond d'œil était normal, ainsi que la pression du liquide au niveau de la grande citerne.

Pour de tels malades on est donc en droit de parler de « méningite jugulée », pour autant que l'on puisse en référer à l'état du L.C.R., au sens où l'entendent les auteurs anglais (Rapport du Medical Research Council, The Lancet, 17 avril 1948).

On voit donc que la rapidité du retour à la normale du L.C.R. n'est pas en rapport avec l'arrêt ou la continuité de l'évolution clinique. On peut se demander si une méningite régressée sur le plan clinique et qui ne s'accompagne d'aucune manifestation encéphalitique, d'aucune atteinte du diencéphale et d'aucun signe d'hypertension crânienne n'est pas une éventualité plus favorable, encore que la régression des perturbations du liquide soit infiniment plus lente et paraisse plus difficile à obtenir que dans les cas ci-dessus mentionnés. Autrement dit, une méningite rapidement jugulée, un retour à la normale spectaculaire des éléments du L.C.R. n'est pas nécessairement le signe d'une guérison, et de tels malades, guéris de leur méningite peuvent mourir d'encéphalite, de diencéphalite ou par suite de la création d'une hydrocéphalie.

3° *Les malades dont la méningite de la base a été anatomiquement contrôlée ont-ils eu à un moment quelconque de leur évolution un L.C.R. normal ?*

A cette question, il convient de répondre que ce fait est loin d'être la règle. Pour les cas d'évolution aiguë ou suraiguë la question ne se pose pas. En ce qui concerne les cas d'évolution chronique dont l'autopsie a pu être faite, les malades

ont gardé un L.C.R. très altéré jusqu'à la fin, sauf cependant, une fillette de 5 ans dont le L.C.R. prélevé au début de la maladie par ponction lombaire était peu perturbé : alb. 0 gr. 45, lymphocytes 25. Après traitement, le L.C.R. ventriculaire prélevé par ponction (Professeur LAZORTHES), s'avéra normal : alb. : 0 gr. 20; cell. : 0,8; benjoin : 0000 OT. Elle fit un mois après une hydrocéphalie interne bloquée. L'autopsie a confirmé la méningite tuberculeuse prédominante au niveau de la base.

Dans tous les autres cas, le taux cellulaire s'est montré variable, jamais normal; le taux d'albumine toujours élevé, de 1 gr. à 4 gr. 50. Même dans les cas de méningite à très longue évolution, fort bien régressée cliniquement, le L.C.R. est toujours resté anormal, en particulier le taux d'albumine qui est resté élevé. C'est ainsi que pour un malade dont l'évolution de la méningite s'est prolongée onze mois, mort par hydrocéphalie et présentant une méningo-diencéphalite à peu près pure, les prélèvements de L.C.R. montrèrent :

Obs. V. — V... Lucien, 20 ans.

	Cellules	Albumine
Phase aiguë initiale (2 mois)	86	1 gr. 50
	25	1 gr. 50
	46	1 gr. 20
	55	2 gr. 60
	Cellules	**Albumine**
Phase de régression complète (9 mois)	30	2 gr. 40
	60	3 gr.
	40	3 gr.
	137	4 gr.
	140	4 gr. 80
	72	2 gr.
	Cellules	**Albumine**
Phase terminale (12 jours)	70	4 gr.
	60	4 gr.

D'autres malades d'évolution prolongée avec longue phase de régression clinique, et pour lesquels le contrôle anatomique fait défaut, ont présenté des perturbations du L.C.R. très comparables à celles des malades ci-dessus.

Il est donc probable que la persistance d'une méningite localisée à la base se traduit par des altérations du liquide constamment observées au niveau de la grande citerne, ou au niveau du liquide spinal en l'absence de blocage rachidien. Mais, pendant longtemps, on ne peut pas s'appuyer sur ces troubles du L.C.R. pour un pronostic à longue portée, puisque dans les cas d'évolution favorable, sans rechutes ultérieures, la normalisation du L.C.R. n'est obtenue en moyenne qu'après neuf mois au minimum de traitement, c'est-à-dire très tardivement. Les modifications de la cytose et de l'abuminose, observées au cours de la phase de régression clinique, ne peuvent donc être retenues comme des signes d'une évolution ultérieure inéluctablement maligne.

Ainsi, de cette étude et des réponses que nous apportons aux questions posées au début de ce paragraphe, on peut tirer les faits suivants :

Tous les malades dont la méningite de la base et l'atteinte diencéphalique ont été anatomiquement contrôlées n'ont jamais eu au cours de leur maladie un L.C.R. strictement normal (que la méningite ait été chronique et cachectisante ou qu'elle ait été régressée sur le plan clinique).

Certains malades, dont le L.C.R. est redevenu à peu près normal avec une rapidité surprenante, sont cependant morts en coma avec ou sans hypertension crânienne après une évolution de la maladie relativement prolongée. Il est vraisemblable que pour ceux-ci une diencéphalite ou une hydrocéphalie est responsable de la mort, bien que la méningite ait été en apparence jugulée.

D'autres malades, qui gardent pendant neuf mois un L.C.R. anormal sont susceptibles de bénéficier d'une guérison tardive apparemment stable.

De toutes manières, il apparaît bien que, au cours de l'évolution des méningites tuberculeuses, traitées par la streptomycine, les manifestations encéphalitiques, hypertension crânienne, la diencéphalite, ont plus d'importance pour le pronostic que l'état du L.C.R., au moins en ce qui concerne cytose et albuminose. Cependant on doit admettre avec quelques réserves qu'un taux relativement élevé de l'albuminose (et ceci de manière persistante), au-dessus de 1 gr. ou 1 gr. 50 paraît avoir une signification pronostique défavorable, sans préjuger du mécanisme qui préside à cette augmentation graduelle du taux de l'albumine.

IV. — Les Chlorures dans le Liquide Céphalo-Rachidien des Méningites Tuberculeuses traitées.

Les variations de la chlorurachie au cours du traitement des méningites tuberculeuses nous ont paru dignes d'un intérêt particulier.

Nous nous sommes posé les questions suivantes :

1° Quel est le devenir du taux des chlorures dans les méningites tuberculeuses non régressées, c'est-à-dire celles qui correspondent aux syndromes aigus ou aux syndromes chroniques rencontrés en clinique ?

2° Combien de temps la chlorurachie met-elle à revenir à la normale dans les cas de méningites régressées d'évolution favorable ?

3° Quel est le devenir de la chlorurachie dans les cas de méningites régressées d'évolution prolongée mais défavorable ?

Nous étudierons ensuite les rapports que présente la chlorurachie avec les variations des autres éléments du L.C.R. et avec la chlorémie.

1° *Chlorurachie dans les méningites aiguës et chroniques.*

Dans les méningites d'évolution aiguë, mortelle, malgré la streptomycine, le taux des chlorures lorsqu'il était abaissé au début de la maladie, l'est resté dans la majorité des cas jusqu'à la mort du malade. L'évolution de la chlorurachie ne se différencie en rien de celle que l'on observait dans les méningites non traitées.

Dans les méningites chroniques cachectisantes d'évolution ralentie, voici les faits observés :

Obs. I. — F... Dolorès, 3 ans. Méningite chronique cachectisante à L.C.R. clair contenant du BK à l'examen direct. Evolution : 3 mois dans un coma profond et un marasme extrême; amaigrissement énorme, aspect fripé de la peau, langue sèche, escarres multiples. Pendant toute la durée de la maladie, absence du réflexe cornéen, persistance des réflexes pupillaires et de déglutition, mais conscience entièrement abolie; l'enfant n'est plus qu'un être végétatif. Variations du L.C.R. contrôlé une fois par semaine en moyenne :

Cellules	Albumine	Sucres	Chlorures
65	0.70	0.10	6.20
55	1.20	0.10	6
42	2	0.15	6.10
30	2	0.15	6
33	1.80	0.15	6
21	0.50	0.20	6.25
32	2	0.15	5.90

(Les chiffres ci-dessus représentent le nombre des cellules, en grande majorité des lymphocytes, et les taux d'albumine, de sucres et de chlorures exprimés en grammes par litre.)

La malade est morte après 6 jours d'hypothermie accentuée (36° à 34°,8), dans un tableau de troubles végétatifs importants : tachycardie à 160, respiration de Cheyne-Stokes. Le dernier L.C.R. a été prélevé deux jours avant la mort, l'urée sanguine à cette date était au taux de 0 gr. 50 pour mille.

Obs. II. — T... Michel, 13 mois. Méningite à forme somnolente, cachectisante, 5 mois d'évolution. Mort par hydrocéphalie communicante. Variations du liquide céphalo-rachidien : La lymphocytose est variable de 68 à 732 éléments, l'albuminose reste élevée de 2 gr. 80 à 4 gr. 50 et présente en cours d'évolution une poussée isolée à 7 gr. Chlorures (contrôlés une fois par semaine en moyenne) : du 8 janvier au 8 mars : taux minimum, 5 gr. 80; taux maximum, 6 gr. 40. Du 8 mars au 23 mai : Chlorurachie stable à 5 gr. 85.

Obs. III. —D... Denise, 21 ans. Méningite avec miliaire pulmonaire. cachexie progressive et coma terminal; durée 2 mois.

Variations du L.C.R. : Lymphocytose variable entre 48 et 350 éléments, albuminose peu variable entre 2 gr. et 3 gr. Chlorures (contrôlés 1 fois par semaine) : taux minimum 6 gr. 17; taux maximum 6 gr. 78.

Obs. IV. — F... Marie. 8 ans. Méningite avec miliaire typique du poumon; cachexie progressive, durée 3 mois. Taux variable de la lymphocytose et de l'albuminose, aucune tendance à la normalisation. Taux des chlorures variant entre 6 gr. 15 et 6 gr. 65.

Nous pourrions fournir encore des résultats très comparables issus de trois observations dans lesquelles le dosage des chlorures a été effectué systématiquement une fois par semaine.

La persistance ou l'accentuation de la baisse des chlorures dans le L.C.R. paraît être la règle dans les méningites d'évolution chronique cachectisante.

2° Retour à la normale de la chlorurachie au cours des méningite régressées chez des malades actuellement guéris.

Chez sept malades actuellement guéris en apparence et ayant abandonné tout traitement, nous avons pu effectuer un contrôle régulier du L.C.R. et étudier le temps mis par les chlorures pour retourner à un taux normal, c'est-à-dire 7 gr. pour mille au moins. Le taux des chlorures de ces malades était au début de la méningite : 4 gr. 90 pour celui qui les avait le plus abaissés; 6 gr. 70 pour celui qui les avait le moins abaissés. L'étiologie tuberculeuse est prouvée pour tous ces malades soit par l'examen du culot de centrifugation, soit par la culture ou l'inoculation au cobaye.

Voici les faits observés :

Obs. I. — T... René, 8 ans (malade ayant eu la chlorurachie la plus basse au début). Primo-infection suivie de méningite tuberculeuse, traitée 3 jours après le début de la méningite; somnolence accentuée, sans coma véritable, à l'entrée à l'hôpital.

L.C.R. avant traitement : cell. 700, alb. 5 gr., chlorures 4 gr., 90, culture positive. Du 8 mars au 11 mai 1948 : remontée graduelle des chlorures jusqu'à 6 gr. 45. Le 6 avril rechute bactériologique constatée par culture; persistance de la baisse des chlorures. Le 15 juin pour la première fois ; chlorures à 7 gr. 02. Jusqu'au 31 juillet les chlorures restent stables à un taux normal. Arrêt du traitement; à ce moment le liquide céphalorachidien montre : cell. 12, alb. 0.40, chlorures 7.10. L'inoculation au cobaye faite dans un laboratoire privé aurait été négative. En juillet 1949, des renseignements fournis par une assistante sociale, confirment une guérison d'un an; l'enfant retourne en classe. Nous n'en avons pas eu d'autres nouvelles.

Retour à la normale de la chlorurachie : 3 mois environ après le début clinique de la maladie.

Obs. II. — D... Georges, 13 ans (malade ayant eu la chlorurachie la moins basse au début). Primo-infection suivie de méningite tuberculeuse. Début par vomissements, céphalée, acétonurie. syndrome méningé au complet 3 jours après, pas de coma. L.C.R. avant traitement : cell. 241 (96% de lymphocytes), album. 1 gr. 20, chlorures 6 gr. 70; le culot de centrifugation fourmille de BK.

Début clinique le 13 mai 1948; le 29 mai les chlorures s'abaissent à 6 gr. 25. Le 10 juillet les chlorures atteignent 7 gr. 10 pour la première fois et se maintiendront à ce taux jusqu'à la fin du traitement qui a duré 1 an sans interruption. Retour à la normale de la chlorurachie : 2 mois environ après le début clinique.

Pour les autres malades le retour à la normale du taux des chlorures s'est effectué :

Pour C.. Roger, 8 ans, du 5 mai au 10 septembre, soit 4 mois environ.

Pour B. Georges, 19 ans, du 11 février au 23 mai, soit 3 mois environ.

Pour L... Jeanne, 22 ans, du 17 mars au 14 juin. soit 3 mois.

Pour A... Josette, 20 ans, du 3 mars au 6 juin. soit 3 mois.

Pour C... Henri, 5 ans, du 17 avril au 3 juillet, soit 2 mois et demi. (Pour ce malade, rechute en septembre, abaissement des chlorures à 6 gr. 25, retour à la normale en 3 semaines avec rechute jugulée).

Il apparaît donc que dans les cas d'évolution favorable suivie de guérison stable (depuis plus de 9 mois et 16 mois après arrêt du traitement), la chlorurachie a mis de 3 à 4 mois pour retourner à la normale. La normalisation la plus rapide s'est effectuée en 78 jours.

3° *Chlorurachie dans les cas de méningite régressée, mais d'évolution défavorable.*

Par méningites régressées, nous entendons celles qui ont évolué vers une guérison clinique apparente, malgré la persistance de la méningite humorale.

Par évolution défavorable, nous faisons allusion aux malades qui ont fait une rechute grave, mal jugulée par la streptomycine ou qui sont morts par hypertension crânienne. Ce sont les cas les plus nombreux; ils représentent 40 % de nos malades.

On constate que les chlorures retournent à un taux normal, comme il en a été pour nos dix malades guéris, parfois même avec une grande rapidité, c'est-à-dire après trois semaines ou un mois de traitement mixte (général et intra-rachidien) par la streptomycine. On peut se demander si le retour à la normale de la chlorurachie correspond à un changement dans l'état clinique du malade. En fait, il nous a bien semblé que dans les méningites d'évolution prolongée favorable ou tardivement défavorable, le retour à la normale du taux des chlorures, coïncide à peu près avec la disparition du syndrome méningé et des signes fonctionnels du malade, en particulier les céphalées et les vomissements. En voici trois exemples très nets :

Obs. I. — S.P., Jeanne, 25 ans. Méningite tuberculeuse apparue 2 ans après la découverte d'une caverne du poumon droit qui fut traitée par collapso-thérapie. Début par céphalée, vomissements, somnolence, raideur discrète; le fond d'œil est normal (Dr PIGASSOU). 3 mai 1948. L.C.R. : cell. 241, album. 0 gr. 55, chlorures 6 gr. 45. 21 mai

1948 : cell. 13, album. 0.30, chlorures 7.02; la somnolence disparait ainsi que les signes fonctionnels. Jusqu'au 24 septembre l'état général est parfait et la courbe de poids s'élève normalement, la température se maintient entre 37° et 37°,5 depuis le mois de juin. Mais les ponctions atlo-occipitales faites chaque 8 jours, puis chaque 15 jours, montrent une altération progressive de la cytose et de l'albuminose. Le 20 octobre on enregistre un gain pondéral de 4 kg.; la température est normale, mais des céphalées réapparaissent; à ce moment le L.C.R. contient : cell. 62, album. 0 gr. 80, chlorures 7 gr. On décide une nouvelle cure de streptomycine par voie rachidienne. Le 25 novembre cell. 120, album. 1 gr. 20, chlorures 6 gr. 90; au fond d'œil : léger œdème bilatéral des papilles surtout marqué à droite (Dr GARIPUY).

A partir de cette date, la malade s'enfonce dans le coma. Le 9 janvier 1949 on constate pour la première fois une chute nouvelle des chlorures à 6 gr. 55; par ailleurs : 95 cellules, 1 gr. 10 d'album., 0 gr. 30 de sucres. La malade meurt quelques jours après.

Obs. II. — C... Santiago, 4 ans. Hospitalisé pour méningite cliniquement évidente et avancée : paralysie oculaire, coma. Le 5 mars 1948 L.C.R. : cell. 155 (90% de lymphocytes), album. 0.70, chlorures 6 gr. 58, BK à l'examen direct et culture sur Loewenstein positive. Au poumon : une miliaire à grains fins. Le 5 mai température normale à 37°, paralysie oculaire persistante, mais disparition complète du coma et des signes fonctionnels. l'enfant mange avec appétit, joue et commence à se lever (cette amélioration est survenue en 8 jours). A cette date le L.C.R. montre : cell. 600, album. 2 gr. 20, chlorures 7 gr. 02. Mais au fond d'œil : œdème papillaire important bilatéral. (Docteur GARIPUY). Le 25 mai réapparition brusque du coma; à ce moment le L.C.R. montre : cell. 500, album. 2 gr. 50, chlorures 7 gr. 02. Le malade meurt dans un syndrome d'hypertension crânienne le 1er juin.

Obs. III. — V... Lucien, 20 ans. Méningite avec miliaire pulmonaire. Retour à la normale du taux des chlorures en 3 mois. A partir de ce moment on constate par la radiographie le nettoyage presque complet de la miliaire; dans le L C.R. s'observe une tendance à l'amélioration de la méningite humorale : cell. 55, album. 2 gr. 80, chlorures 6 gr. 95. La régression clinique sera de 8 mois : pendant cette période on assiste cependant à une élévation progressive de l'albuminose qui passe de 2 gr. 80 à 4 gr. Parallèlement à elle on note un abaissement des chlorures très progressif, de 6 gr. 95 à 6 gr. 60, puis à 6 gr. Au onzième mois : rapide hypertension crânienne, stase papillaire bilatérale, cécité et mort. A l'autopsie hydrocéphalie et méningite caséeuse de la base à peu près pure.

Conclusions :

1° Dans tous ces cas de méningites régressées, le retour à la normale de la chlorurachie ne marque, en fait, que le « coup d'arrêt » donné à la méningite par le traitement; il

va de pair avec une diminution momentanée de la cytose et de l'albuminose. Mais la rechute (avec nouvelle baisse des chlorures) ou les accidents tardifs d'hypertension crânienne, ou bien une distension progressive des ventricules longtemps latente restent possibles.

2° Le retour à la normale du taux des chlorures ne permet donc qu'un pronostic immédiat et ne laisse en rien préjuger des possibilités de rechutes ultérieures. Il ne permet pas d'exclure la possibilité d'une persistance de lésions tuberculeuses à la base cérébrale.

3° L'effondrement persistant de la chlorurachie paraît être surtout le fait des méningites tuberculeuses chroniques cachectisantes et revêt ainsi un caractère de mauvais pronostic, comme notre Maître le Professeur Tapie et ses élèves l'ont souligné.

V. — Chlorurachie et Chlorémie.

Ayant poursuivi pendant plus d'un an nos investigations dans le domaine des méningites tuberculeuses traitées, nous nous sommes demandé si la baisse des chlorures rachidiens que l'on considère comme presque spécifique de la méningite tuberculeuse, avait la signification d'un trouble de la perméabilité méningée (comme il en est de la glycorachie), ou si elle n'était que le témoin d'une baisse de la concentration du chlorure de sodium dans le sang. Nos recherches personnelles en ce sens nous ont vite conduit à admettre que dans la méningite tuberculeuse, la baisse des chlorures dans le L.C.R. correspond toujours à une hypochlorémie.

Nous avons recherché cette correspondance dans des cas de méningite chronique chez des malades qui ne présentaient pas des vomisements si abondants ou si fréquents que l'on puisse pour cette raison invoquer une grande déperdition chlorée. Parallèlement, nous avons dosé, au cours de prises d'essai simultanées, les chlorures dans le sang et dans le L.C.R. de nos méningitiques en apparence guéris.

Voici des résultats qui montrent que *la baisse de la chlorurachie s'accompagne d'une baisse de la chlorémie dans la méningite tuberculeuse en évolution* (taux normaux : L.C.R. : 7 gr.,; plasma : 5 gr. 60; rapport méningo-plasmatique : 1,21; les deux premiers chiffres expriment le taux des chlorures en grammes pour mille de ClNa) :

Malades à chlorurachie basse en état de méningite chronique :

	L.C.R.	Plasma	Rap. L.C.R. / Plasma
O..., 13 mois	6,35	3,80	1,67
F..., 5 ans	6.20	5,35	1,16
B..., 6 ans	6,10	4,50	1,35
G..., 4 ans	6,40	4,59	1,39

Malades à chlorurachie normale en état de guérison apparente :

	L.C.R.	Plasma	Rap. L.C.R. / Plasma
C..., 5 ans	7,15	5,90	1,21
Ca..., 10 ans	7,20	5,85	1,23
D..., 14 ans	7,10	6.08	1,16

Malades ayant eu une chlorurachie d'abord basse puis normale :

	L.C.R.	Plasma	Rap. L.C.R. / Plasma
G..., 4 ans	6,40	4,50	1,42
	7,10	5,62	1,26
B..., 6 ans	5,45	3,62	1,50
	7,02	5,60	1,25

On voit donc les deux conclusions qui se dégagent de ces chiffres :

1° A une chlorurachie basse correspond une chlorémie basse. Nous n'avons donné ici que les taux de chlorémie plasmatique; disons cependant que le chlore globulaire est également diminué, sans modifications importantes du rapport chloré érythro-plasmatique.

2° Mais le rapport chloré, méningo-plasmatique est très variable, ce qui montre qu'il n'y a cependant pas de correspondance mathématique entre les concentrations des chlorures dans le sang et dans le L.C.R. au cours des méningites tuberculeuses en évolution.

Il faut donc admettre qu'à côté d'un trouble de la perméabilité méningée pour les chlorures, il existe aussi un trouble plus général du métabolisme des chlorures dans l'organisme. On sait qu'une telle perturbation métabolique ne s'observe pas pour les sucres; la glycorachie est en effet abaissée dans les méningites sans qu'il y ait hypoglycémie.

Ces constatations concernant les chlorures du sang et du

L.C.R. dans les méningites tuberculeuses sont loin d'être originales; elles confirment des faits que E. Martin, R. Mach et R. Junet ont déjà rapportés en 1936 (*Schweitz. Med. Wochenschrift 66,* 616-623, 1936).

Le seul point intéressant qui se dégage de nos recherches personnelles est que le trouble du métabolisme des chlorures est réversible sous l'effet du traitement par la streptomycine.

On pouvait donc se demander si la baisse de la concentration du chlorure de sodium dans le sang appartenait en propre à la méningite tuberculeuse. Nos documents sur ce point sont insuffisants et ne nous autorisent pas à des conclusions rigoureuses.

Nous avons cependant dosé la chlorémie et la chlorurachie chez quatre nourrissons atteints de primo-infection grave, chez un enfant de 15 ans atteint de pleurésie séro-fibrineuse, tuberculeuse, et chez un adulte tuberculeux tertiaire cavitaire. Chez ces six malades, la chlorémie était normale (5 gr. 60 ou au-dessus), ainsi que la chlorurachie (7 gr. ou au-dessus): ces sujets étaient exempts de méningite tuberculeuse.

Cependant, dans un ouvrage paru en 1946 (*Troubles du métabolisme du sel et de l'eau,* Masson, 1946), R. Mach, Privat-Docent à la Faculté de Médecine de Genève, rapporte que Castaigne, en France, et Winkler, en Amérique, ont observé chez des sujets atteints de tuberculose pulmonaire, sans méningite et sans altération surrénale, un type spécial de déchloruration : « Chez ces malades soumis au régime sans sel, la quantité de chlorure de sodium éliminée par les urines peut être nettement supérieure à la quantité de sel ingérée. »

L'existence d'une hypochlorémie *légère* a été confirmée, chez les tuberculeux pulmonaires, par Brahic et Andrac, Poinso et Girault, et par Polonowski, mais ces auteurs n'ont pas retrouvé une exagération de l'élimination chlorée urinaire.

Bien mieux, Mach rapporte un cas d'achlorurie complète au cours d'une méningite tuberculeuse et souligne que :

1° l'hypochlorurie est de règle dans les méningites tuberculeuses; 2° l'hypochlorémie atteint dans les méningite tuberculeuses des valeurs *exceptionnellement basses,* qui ne sont guère rencontrées que dans la pneumonie (en dehors de la maladie d'Addison).

La production de l'hypochlorémie dans ces deux affections (méningite tuberculeuse et pneumonie) s'expliquerait par une décharge chlorée urinaire à l'extrême début de la maladie et par une rétention d'eau, ce qui justifierait à la

phase d'état, l'hypochlorurie et l'hypochlorémie sans déchloruration apparente (baisse de la concentration du Cl Na dans le sang et non pas spoliation chlorurée). Il est de fait que nous avons pu saisir la précocité de la baisse des chlorures chez un enfant de 9 ans atteint de typhobacillose, 40 jours avant qu'apparaisse une méningite mortelle résistante à la streptomycine :

Obs. R .Gérard, 9 ans. Voici son liquide et son sang à cette date : cell. 0,8; album. 0 gr. 25; glucose 0 gr. 54; chlorures 6 gr. 40; chlorures plasmatiques 5 gr. 35, urée sanguine 0 gr. 45 (les chlorures urinaires n'ont pas été dosés). La baisse des chlorures dans le L.C.R. et dans le sang fut contrôlée deux autres fois pendant ces 40 jours; elle était indiscutable. La cytologie et l'albuminorachie, ainsi que la glycorachie, n'ont subi de modification qu'au moment précis où la méningite s'est déclarée cliniquement. Le L.C.R. contenait alors : cell. 292, album. 2 gr. 40, glucose 0 gr. 35, chlorures 6 gr. 40, et des BK abondants dans le culot de centrifugation. L'autopsie vérifia la méningite tuberculeuse prédominante à la base du cerveau.

Nous posons, sans prétendre à le résoudre, le problème de l'origine diencéphalique de ces troubles généraux du métabolisme chloré. Il est certain que pour bien observer le phénomène il faudrait pouvoir dresser des bilans chlorés, mesurer régulièrement les chlorures dans les humeurs et l'hydrémie des malades, réaliser chez eux une exploration fonctionnelle des reins, toutes choses que nous n'avons pas encore faites.

La coexistence fréquente de la baisse du ClNa dans le L.C.R. avec le coma des méningitiques (en l'absence d'hypertension crânienne décelable par ses signes du fond d'œil) doit assurément soulever le problème de la participation de la déchloruration, si elle existe, à la production du coma. Il est possible que *certains* comas précoces de la méningite tuberculeuse, d'apparition assez brusque, soient comparables au « coma par hypochlorémie » de Porges.

La constatation d'une respiration du type Cheyne-Stokes pendant la phase terminale d'une méningite chronique en coma, nous avait incité à vérifier le taux d'urée du malade dans le sang. Nous l'avons vérifié dans 5 autres cas de méningite chronique en période cachectique et comateuse. Les urines prélevées par sondage ne contenaient ni albumine, ni sucre. L'urée sanguine s'est toujours montrée modérément augmentée, entre 0 gr. 40 et 0 gr. 50 pour mille. Nous n'en tirons aucune conclusion solide.

Conclusions :

1° La baisse des chlorures dans le L.C.R. au cours des méningites tuberculeuses, apparaît comme le témoin obligé d'une hypochlorémie et d'un trouble général du métabolisme du chlorure de sodium.

2° Ce trouble est susceptible de régression sous l'influence du traitement par la streptomycine.

3° Cette régression s'observe dans des méningites régressées sur le plan clinique, lorsque disparaissent les signes fonctionnels, la raideur, et que la méningite humorale subit un « coup d'arrêt ».

4° Cette régression n'a pas été observée au cours de méningites chroniques évoluant vers la cachexie et un coma prolongé.

5° Le problème d'une cachexie par déchloruration prolongée intense et celui de l'origine possible diencéphalique d'un diabète chloré sont posés, mais non résolus.

6° Aucune conclusion ne peut être donnée à l'heure actuelle concernant les rapports qui existent entre les variations de la chlorurachie et la persistance d'une méningo-diencéphalite (en particulier des lésions du diencéphale) au cours des méningites cliniquement régressées et de longue durée.

VI. — Vue synthétique sur le Liquide Céphalo-Rachidien au cours des Méningites Tuberculeuses traitées par la Streptomycine

1° Un fait doit tout d'abord être souligné :

Dans les méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine, quelle que soit la durée de la maladie, un L.C.R. normal dans les heures qui précèdent la mort est l'exception (dans nos observations nous ne relevons qu'un cas sur 50 avec un L.C.R. rigoureusement normal et un cas avec un L.C.R. presque normal). Cette exception est cependant à rapprocher d'un cas publié par Bonnin en 1927, où la méningite tuberculeuse s'est développée sans syndrome humoral. Le L.C.R. avait été contrôlé trois fois à des distances suffisantes durant l'évolution. L'inoculation avait été positive et l'autopsie confirma une méningite tuberculeuse de la base. Celle-ci peut donc exister sans syndrome humoral ou persister après une régression complète de celui-ci, mais ce fait reste d'une très grande rareté.

Nous retiendrons en passant que la présence du B.K. constituait la seule anomalie du L.C.R. dans le cas de Bonnin Nous verrons plus loin que ce fait trouve une confirmation dans trois observations personnelles de méningite tuberculeuse dépistée très tôt au cours de tuberculoses hématogènes; le B.K. paraît être le premier élément du syndrome humoral au début.

2° Pendant toute l'évolution des méningites tuberculeuses chroniques cachectisantes, avec atteinte diencéphalique, le L.C.R. reste dans la règle globalement perturbé. Les altérations les plus fidèles, les plus notables, et les plus stables portent sur l'albumine et les chlorures. Ainsi de telles méningites offrent-elles un syndrome complet à la fois clinique et humoral. L'autopsie montre qu'il peut s'agir de méningo-diencéphalite, avec méningite caséeuse prédominant ou existant exclusivement à la base, sans lésions diffuses notables des méninges de la convexité ou de l'encéphale. La chronicité, la cachexie progressive, le syndrome humoral persistant peuvent donc appartenir à la méningo-diencéphalite tuberculeuse.

3° Dans les méningites tuberculeuses cliniquement régressées, les chlorures récupèrent un taux normal après 2 à 3 mois d'évolution en moyenne; il en est de même des glucides qui paraissent suivre à peu de choses près l'évolution et les fluctuations de la chlorurachie. Il semble bien que ce retour à la normale de la chlorurachie et de la glycorachie coïncide avec une nette amélioration clinique portant spécialement sur des symptômes fonctionnels comme la céphalée et les vomissements et sur des symptômes physiques, en particulier la disparition des contractures.

La cytose et l'albuminose, restent par contre à un taux anormalement élevé après ce délai moyen de trois mois. Elles représentent le reliquat de la méningite humorale pendant la période de régression clinique.

4° Dans les cas d'évolution très prolongée avec régression clinique, mais en définitive défavorables (mort ou rechute tardive), le L.C.R. n'a jamais été normal. Le taux d'albumine, en particulier, reste élevé ou s'accroît progressivement. Les grandes dissociations albumino-cytologiques passagères ne permettent aucune conclusion valable quant à l'état des méninges et l'existence possible d'un cloisonnement au niveau des lacs sous-arachnoïdiens de la base.

Le taux du sucre et des chlorures peut s'abaisser à nou-

veau (rechute, poussée évolutive grave) ou demeurer normal jusqu'à la mort du malade.

5° Dans les cas d'évolution favorable, vers une guérison apparemment stable sans traitement, sucres et chlorures retournent à un taux normal en un temps variable qui n'excède guère 3 mois, mais cellules et albumine restent augmentées jusqu'au 9ème mois de la maladie en moyenne. Il est à remarquer que ce délai de 9 mois correspond exactement à la durée minima de traitement continu par la streptomycine, indispensable pour juguler le risque rechute selon M. Etienne Bernard. Sous ce rapport les statistiques de cet auteur sont à retenir :

Traitement interrompu au dessous de 3 mois : 100 % de rechutes.

Traitement interrompu entre le 7ème et le 9ème mois 14% de rechutes.

Traitement interrompu entre le 9ème et le 11ème mois 0% de rechutes.

La fatalité des rechutes lorsque le traitement est interrompu avant le 3ème mois de la maladie d'une part, la persistance habituelle de la baisse des chlorures rachidiens pendant les 3 premiers mois d'autre part, donne un argument de plus à l'importance que notre Maître le Professeur Tapie accorde pour le pronostic à la baisse des chlorures.

Nous voyons une raison de plus pour insister sur l'absolue nécessité d'un traitement *continu d'au moins 9 mois*, dans le fait que les statistiques de M. Etienne Bernard concordent avec les étapes que nous avons reconnues et assignées à la méningite humorale.

Il est assuré que l'on ne doit en aucun cas tenir compte de la régression clinique seule, si complète qu'elle soit en apparence, pour interrompre le traitement par la streptomycine (voie intra-musculaire). Il est indispensable d'obtenir une régression *complète* de la méningite humorale, et d'exiger un L.C.R. *rigoureusement normal*. Par là on rejoint l'opinion que Debré fut un des premiers à formuler : la cytose et l'albuminose restent les meilleurs critères pour juger de l'opportunité qu'il y a d'arrêter le traitement.

Nous verrons plus loin que pour les derniers malades que nous avons traités, nous avons été encore plus prudents puisque nous les avons maintenus sous traitement, malgré la disparition complète des perturbations du L.C.R., jusqu'à ce que la vitesse de sédimentation globulaire soit elle aussi redevenue normale.

CHAPITRE III

La fièvre dans les méningites tuberculeuses

Nous avions pensé que la fièvre pouvait constituer par sa persistance, par sa longue durée, un témoin certain et fidèle d'une évolutivité maligne de certaines méningites tuberculeuses malgré la poursuite du traitement.

Les centres régulateurs thermiques du diencéphale, en raison de leur proximité des lésions méningées tuberculeuses de la base nous paraissaient devoir montrer leur souffrance. Les recherches que nous avons faites dans ce sens, n'apporteront rien de très concluant, parce que l'expérience montre qu'un syndrome de méningo-diencéphalite peut évoluer et déterminer la mort chez des sujets qui étaient en état de complète apyrexie depuis plusieurs semaines.

Il est néanmoins possible d'opposer deux grands types de fièvres dans les méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine :

Des fièvres continues et irrégulières, souvent instables.

Des fièvres régressées relativement stables et peu élevées

Fièvre continue, irrégulière, instable

Elle appartient avant tout aux méningites chroniques cachectisantes; en voici des exemples :

Obs. I. — F... Dolorès, 5 ans; méningite cachectisante, coma prolongé; durée, 3 mois.

Avant le traitement, du 13 au 20 novembre 1949, la température oscille entre 38°5 et 39°; trois jours après le début du traitement elle tombe à 36°. Du 3e au 14e jour, elle oscille, très irrégulière,

entre 36°4 et 38°. Du 14e au 61e jour, elle oscille entre 37° et 39°. Du 61e au 77e jour, elle s'abaisse et la malade sombre après une phase d'hypothermie qui dure 6 jours : 36°8, 36°2, 35°, 34°8, 35°2.

Pendant toute la durée de la maladie, l'instabilité et l'irrégularité de la température sont manifestes. Les températures du matin étant souvent plus élevées de 1/2 degré que les températures du soir.

Obs. II. — O... Jean, 15 mois. Méningite cachectisante (en 18 jours le poids passe de 7 kg. 900 à 5 kg. 200. Température au début, 39°5. Au 6e jour du traitement, 37°2 le matin, 37° le soir. Au 7e jour, 39°4. Au 8e jour, 36°5. Au 9e jour, 38°6. Le 13e jour, la température se stabilise autour de 36° et effectue deux pointes hypothermiques à 35°. Le 20e jour, la température passe brutalement de 35°8 à 40°1. Pendant une semaine elle oscillera entre 37°5 et 40°8. Mort en hyperthermie.

Obs. III, IV, V. — P... Jacques, 3 ans; G.., Josette, 8 ans, et Ay... Jacques, 9 ans).

Pour ces trois malades. en 6 à 10 jours, la température tombe à 37°, puis reprise immédiate de la fièvre, qui procède par ondées successives de 5 à 6 jours, entrecoupées de brèves hypothermies; des différences de 2 degrés dans la journée sont observées. Parallèlement à l'évolution de la fièvre, l'instabilité du pouls est évidente. Le pouls ne suit pas la température et on observe des dissociations passagères. C'est ainsi que chez F... Dolorès, chez Ay... Jacques, chez O... Jean, le pouls oscille irrégulièrement entre les fréquences extrêmes de 130 et 70 par minute.

Fièvre régressée stable

Elle correspond aux méningites régressées sur le plan des symptômes physiques et fonctionnels exactement superposables aux descriptions de M. Etienne Bernard.

La fièvre tombe 6 à 10 jours après le début du traitement; deux ou trois poussées sont susceptibles d'être observées pendant trois semaines à un mois. Le pouls apparaît ici toujours en rapport avec la température. Durant cette période, la céphalée se calme, les vomissements disparaissent, l'aspect du malade change en mieux, la courbe de poids se stabilise et commence à remonter lentement. Les chlorures rachidiens et la chlorémie effectuent leur ascension, le reste du L.C.R. demeure très perturbé. Mais cette régression de la fièvre est incomplète; à la fièvre d'invasion méningée du début, répondant à la phase aiguë de la maladie, succède une fièvre modérée, régulière, aux environs de 38°. C'est la deuxième phase que nous appellerons « Période de subchronicité fébrile ».

La période de subchronicité fébrile est caractérisée par une grande régularité; la température ne dépasse guère 38°; elle s'inscrit en une courbe comparable à celle de la fièvre des tuberculeux tertiaires à long terme. Aucune différence entre pareilles courbes s'étalant sur 3 ou 4 mois et celles d'un malade de sanatorium. C'est une température vespérale qui paraît bien être en rapport avec l'infection tuberculeuse des méninges seule, car nous l'avons observée chez des malades, aujourd'hui guéris, qui à cette époque, que nous appellerons subchronique de leur méningite, ne présentaient pas d'autres foyers tuberculeux décelables à l'examen clinique ou radiologique, en tout cas pas de foyer apparemment évolutif; 8 malades sur les 12 que nous estimons en état de guérison actuelle ne présentaient alors qu'une image ganglionnaire banale proche du hile telle qu'elle existe chez n'importe quel sujet à cuti-réaction positive quelques mois après sa primo-infection. Ceci est important, car il apparaît comme un fait certain que la persistance de la fièvre était chez eux en rapport *exclusif* avec la persistance d'une atteinte méningée dont on avait d'ailleurs la preuve dans le L.C.R.

Par la fièvre de la période subchronique, d'allure vespérale, modifiée par la fatigue, par un lever trop long, par des changements climatiques, par des conversations prolongées avec les visites que reçoit le malade l'après-midi à l'hôpital, au moins sur ce point « l'analogie avec la phtisie chronique ne peut manquer d'être relevée » comme le dit M. Sédallian.

A la période de subchronicité fébrile succède une phase d'apyrexie ou de rémission complète. — Nous l'avons vue commencer au 5ème ou 6ème mois de la maladie. La température est alors stabilisée autour de 37° ou au-dessous, ne dépassant jamais 37°2 ou 37°3 le soir, quelle que soit la fatigue du malade, ou la durée du lever quotidien. C'est l'époque où la courbe de poids s'élève rapidement. Nos malades guéris sans rechute ont alors en un mois gagné 4 à 6 kg.; des troubles trophiques jusque-là persistants, des escarres fessières, se sont alors rapidement cicatrisés; les malades sont entrés dans une phase vraiment florido, les règles depuis longtemps absentes ont réapparu normales et régulièrement espacées.

Cette lente régression de la fièvre par paliers successifs a été observée dans tous les cas où l'évolution fut favorable et la guérison stable après arrêt du traitement. Cependant, le stade d'apyrexie complète et prolongée a été atteint aussi par des malades qui sont morts ultérieurement soit d'une rechute,

(ou plutôt d'une aggravation par poussée évolutive, car le L.C.R. n'était pas normal à cette époque) soit d'une hypertension crânienne par distension ventriculaire progressive.

Si l'on compare dans tous les cas de méningites régressées cliniquement, l'évolution de la fièvre à celle du L.C.R. on constate que le stade d'apyrexie complète est atteint bien avant le retour à la normale des éléments du liquide, dans les cas mortels comme dans les cas guéris. On ne peut donc pas se baser sur l'apyrexie ou sur la persistance de la fièvre pour faire un pronostic à longue portée.

La persistance de la méningite humorale, la fièvre, doivent être interprétées comme des signes d'évolutivité de la maladie. Au surplus l'étude de la vitesse de sédimentation globulaire nous donne-t-elle une idée de cette évolutivité.

Vitesse de sédimentation globulaire. — Nous avons voulu voir si à la phase de rigoureuse et stable apyrexie correspondait une vitesse de sédimentation normale. Nous nous sommes vite aperçu qu'il n'en était rien; la vitesse de sédimentation *reste augmentée* pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois, alors que tout paraît rentré dans l'ordre, même semble-t-il le L.C.R.

L'augmentation de la V.S.G. a été contrôlée tous les 15 jours en période d'apyrexie complète, chez 6 malades qui sont en apparence guéris à l'heure actuelle. Elle a survécu à l'apyrexie pendant une durée de 4 à 6 mois. Mesurée au Westergreen la V.S.G. était de 15 à 20 m/m en 1 heure, 30 à 55 m/m en 2 heures. Chez deux malades C. Henri, 5 ans, et D. Georges, 13 ans, l'augmentation de la V.S.G. contrôlée chaque semaine a persisté environ un mois après le retour à la normale du L.C.R. Nous avons maintenu ces malades sous streptomycine jusqu'à l'obtention d'une V.S.G. normale (respectivement : 6 m/m et 4 m/m en 1 heure). Ils ont été maintenus ainsi un an sous streptomycine depuis le début de leur méningite. Revus tous les deux neuf mois après l'arrêt du traitement, la température, le fond d'œil, la V.S.G. étaient demeurés normaux. Le L.C.R. n'a pas été contrôlé de nouveau, car nous nous sommes retranchés sous ce rapport dans une position de prudence à la suite d'un avertissement donné par M. Mollaret. (*Presse médicale* du 21 février 1948) qui écrivait : « J'oserai formuler un dernier doute concernant l'innocuité de la P.L. de contrôle. Trouvée normale chez des sujets en apparence guéris, elle fut suivie d'une rechute immédiate ».

Peut-être est-ce là une preuve que les malades auxquels M. Mollaret a fait allusion n'étaient pas guéris.

Conclusions :

1° Dans les méningites chroniques cachectisantes avec atteinte diencéphalique, la température est irrégulière et instable au moins dans la règle. On y observe des périodes d'hyper et d'hypothermie.

2° Dans les méningites régressées, la température passe par trois stades successifs :

Période fébrile d'invasion méningée.

Période de subchronicité fébrile.

Période d'apyrexie.

3° L'apyrexie ne peut pas signer obligatoirement la guérison des malades.

4° La V.S.G. reste augmentée pendant la phase d'apyrexie et même après le retour à la normale du L.C.R. Ceci nous paraît témoigner d'une évolutivité qui dépasse le stade de guérison clinique et humorale.

CHAPITRE IV

L'hypertension crânienne et la distension des ventricules cérébraux dans les méningites tuberculeuses

A des degrés divers, des signes d'hypertension crânienne accompagnent toujours les méningites, au moins au début, à leur phase aiguë. Une céphalée rebelle aux analgésiques mais sensibles aux décompressions du L.C.R., des vomissements une certaine photophobie, traduisent toujours à la fois l'irritation méningée et l'hypertension du liquide secreté en trop grande abondance. Un signe plus directement accessible à l'observation est l'augmentation de la pression du L.C.R. mesurée au manomètre de Claude à tous les étages des espaces sous-arachnoïdiens. Cette hypertension crânienne observée au début de toute méningite est passée dans le domaine classique et nous retiendra peu, car elle se confond avec le syndrome méningé dont elle suit grossièrement les fluctuations sous l'influence du traitement.

Plus importante à considérer est l'hypertension crânienne qui fait figure d'accident au cours de l'évolution des méningites tuberculeuses, lorsque la maladie a dépassé le stade aigu initial, que la fièvre tombe et que les signes méningés s'estompent ou disparaissent complètement, grâce à l'action bienfaisante de la streptomycine. Il arrive alors que les malades traités depuis plusieurs semaines et même plusieurs mois présentent ce que l'on pourrait considérer uniquement comme une rechute de la méningite : torpeur progressive, reprise de la céphalée, reprise des vomissements, qui affectent une fréquence inhabituelle pour la méningite tuberculeuse et qui s'accompagnent d'une rapide deshydratation générale et d'un

amaigrissement accentué; mais la raideur de la nuque et les contractures du rachis font souvent défaut. Le fond d'œil montre à ce moment un œdème net de la papille ou même une stase papillaire avec son cortège d'exsudats et d'hémorragies, menaçant gravement et à brève échéance la vue du malade.

1. — Modalités d'apparition.

1° *Début brusque*

En pratique, cet accident peut constituer une surprise parce qu'une telle hypertension crânienne est susceptible de se créer avec une grande rapidité. Une de nos malades traitée depuis cinq mois avec un succès apparent (disparition des contractures, de la céphalée et de tout symptôme fonctionnel, état général satisfaisant bien qu'encore sub-fébrile) et pour laquelle le lever avait été autorisé depuis deux mois, fut trouvée à la visite du matin en coma et en état de mal comitial; son fond d'œil présentait un gros œdème papillaire hors de proportions avec le léger flou des bords papillaires et l'hyperhémie de la papille optique observés seulement cinq jours avant.

Debré, Thieffry et Brissaud insistent également sur le début brusque de l'hypertension crânienne chez des malades en bonne voie d'amélioration : « Un jour défini, que l'on peut préciser, survient une modification du tableau clinique ».

Mais il n'en est pas toujours ainsi et le plus souvent l'hypertension crânienne affecte une allure atypique traînante et s'aggrave progressivement.

2° *Début progressif.*

S'il est aisé, dans l'accident brusque d'hypertension crânienne de rattacher par la clinique seule pareille complication à un blocage des voies d'écoulement du L.C.R., à une hydrocéphalie interne, il est plus malaisé de dépister cliniquement la distension progressive des ventricules; souvent en effet l'hydrocéphalie communicante fut pour nous une découverte d'autopsie.

Or, il apparaît que la distension progressive des ventricules cérébraux joue un rôle considérable en ce qui concerne l'avenir du malade. On peut discuter sa pathogénie. Cependant il est tout à fait probable qu'elle est le résultat, lentement

acquis, d'un déficit permanent de la résorption du L.C.R., puisqu'elle a pu être observée, sans oblitération des trous de Luschka et de Magendie, avec une fosse postérieure absolument libre de toute arachnoïdite et sans altération notable des plexus choroïdes.

Nous rappellerons des faits d'ordre physiologique qui ont été rigoureusement démontrés par notre Maître le Professeur Riser en 1929. La circulation du L.C.R. s'effectue ainsi : la source ventriculaire, intarissable à l'état normal, mais de faible débit, « déverse l'humeur dialysée dans les espaces sous-arachnoïdiens par les trous de Luschka et de Magendie. Le L.C.R. se collecte dans la grande fosse cérébello-bulbaire et se répand dans les grands lacs de la base, puis, de là, dans les espaces sous-arachnoïdiens péri-médullaires et dans ceux de la corticalité en suivant la grande vallée sylvienne qui contourne le lobe temporal ». (*Le Liquide Céphalo-Rachidien*. Masson, 1929). Un écoulement transparenchymateux est à rejeter, la résorption lymphatique étant tout à fait minime et négligeable. La résorption du L.C.R., en dehors des villosités arachnoïdiennes s'effectue essentiellement au niveau des vaisseaux, spécialement au niveau des veines.

Dans ces conditions, il est tout à fait probable que dans la méningite tuberculeuse, lorsque les lacs de la base et les vallées sylviennes à leur entrée sont comblés par cette arachnoïdite caséiforme, que nous connaissons bien, le L.C.R. se trouve privé de la plus grande partie de ses voies de résorption. La base cérébrale et les espaces méningés qui l'entourent représentent, en effet, non seulement la plus grande voie de passage du courant liquidien, mais aussi une région richement vascularisée où d'amples résorptions sont susceptibles de s'effectuer. On conçoit donc que la méningite cloisonnée, caséifiée de la base s'oppose à cette résorption et que le L.C.R. retenu en amont distende peu à peu les ventricules. Si cette hypothèse pathogénique est exacte, on ne voit pas que ces malades puissent bénéficier beaucoup d'une ouverture de la lame sus-optique, car la résorption ne sera pas améliorée.

La lenteur avec laquelle se crée l'hypertension du L.C.R. et la dilatation ventriculaire, fait que celle-ci n'entraîne pas une forte hypertension crânienne, car il n'y a pas une brusque rupture d'équilibre entre le débit de la source et le débit de la résorption du L.C.R.. C'est ce qui explique que, contrairement aux hydrocéphalies internes bloquées, cette distension passive et lente des ventricules ait d'abord peu de retentissement clinique.

Sa production est cependant d'un intérêt majeur car elle réalise tardivement un syndrome du troisième ventricule et une compression diencéphalique qui marque le début d'une phase d'intolérance. Le syndrome de méningo-diencéphalite est alors secondaire à une longue période de rémission clinique.

Cette hydrocéphalie, terme ultime d'une distension ventriculaire progressive, est assurément la plus redoutable complication de la méningite tuberculeuse traitée. Elle est bien l'apanage des méningites passées à la chronicité comme le souligne Debré.

Le rapport du Medical Research Council (Streptomycin treatment of tuberculous meningitis, *The Lancet*, 17 avril 1948), est très éloquent en la matière. L'hydrocéphalie se trouve en bonne place dans les comptes rendus d'autopsie des cas mortels rangés sous les trois rubriques suivantes :

Déclin lent et progressif sans période d'amélioration;
Déclin progressif après phase d'amélioration légère;
Fléchissement après longue période de rémission.

II. — Signes d'accompagnement de la Distension Ventriculaire progressive.

A. — *Les symptômes méningés.*

Un des faits les plus remarquables à la lecture du rapport du Medical Research Council est que la distension ventriculaire progressive peut se développer aussi bien en phase de méningite active (« active infection ») qu'en période de méningite jugulée, c'est-à-dire chez des malades apyrétiques, dont le L.C.R. est voisin de la normale, sans bacilles décelables même par culture.

Debré, Thieffry et Brissaud (Streptomycine chez l'enfant, Masson 1948), signalent, dans les dix observations auxquelles ils se rapportent, que « dans la moitié des cas, il y avait eu une amélioration telle que les enfants se levaient, jouaient comme des enfants normaux, étaient apyrétiques et donnaient d'autant moins d'inquiétude que leur L.C.R. était redevenu sensiblement normal ».

Sur les dix observations relevées par Debré en 1948, dans quatre cas « les premiers troubles n'ont pas différé de ceux d'une simple rechute de la méningite...; dans six cas, des

troubles graves sont apparus d'emblée sans qu'une reprise de la lymphocytose, ait pu faire redouter une rechute ».

Ainsi l'hydrocéphalie accompagne-t-elle le plus souvent les symptômes de la méningite, que celle-ci présente une évolution continue d'une seule tenue, ou qu'il s'agisse d'une rechute clinique et humorale; mais il n'en est pas toujours ainsi et il faut retenir comme une notion importante que l'hydrocéphalie est parfaitement capable de se développer en dehors de toute reprise de la méningite, en dehors de ce que les auteurs anglais appellent « active infection ».

Nous allons illustrer ces deux éventualités d'observations personnelles :

1° Hydrocéphalie au cours d'une méningite active ou d'une rechute.

Obs. I. — T... Michel, 13 mois. A vécu au contact d'une mère et grand-mère tuberculeuses, n'est pas soustrait au milieu familial ni vacciné au B.C.G. Méningite tuberculeuse déclarée le 1er janvier 1948 : L.C.R. : 250 lymphocytes, 1 gr. 50 d'albumine, nombreux BK à l'examen direct, 6 gr. 74 de chlorures. Confirmation ultérieure par culture et inoculation qui sont positives.

Syndrome méningé clinique modéré; signe de Lesage, pas de tension de la fontanelle, cuti-réaction faiblement positive, au poumon un infiltrat sous-claviculaire, fond d'œil normal. Traité par la streptomycine dès le début de la méningite (0 gr. 50 intra-musculaire, et 0 gr. 01 intra-rachidienne, chaque deux jours). Le 12 janvier : L.C.R. cell. 26, album. 4 gr. 50, chlorures 6 gr., pas de BK à l'examen direct. Le 20 janvier : cell. 240, album. 4 gr., chlorures 6 gr. 50. Pas de BK.

Le 22 janvier, apparition d'hématies et nombreux BK à l'examen direct. Le 23 janvier, stase papillaire O.D.G. au fond d'œil. Le crâne augmente progressivement de volume, une hydrocéphalie déforme la boîte crânienne. Dans les jours qui suivent, évolution rapide vers le coma; au fond d'œil, décoloration des papilles (Docteur GARIPUY). Le 27 janvier : cell. 269, album. 7 gr., chlorures 5 gr. 85. L'évolution se poursuit ainsi jusqu'au 23 mars. A l'autopsie, importante arachnoïdite kystique adhésive et purulente au niveau du lac interpédonculaire; arachnoïdite diffuse et minime à la convexité; distention des deux ventricules latéraux, surtout au niveau des cornes frontales; lésions d'épendymite; présence d'une poche d'encéphalite abcédée caséeuse occupant tout l'hémisphère droit en communication avec le ventricule latéral.

Obs. II. — Alain R..., 13 mois. A vécu en contact d'une mère bacillaire actuellement en sanatorium. Est hospitalisé le 2 février 1948 pour miliaire pulmonaire confirmée radiologiquement; présence de BK dans le liquide gastrique. Le 1er mars atténuation des signes

radiologiques, mais persistance de l'amaigrissement, apparition de vomissements, fond d'œil normal. Est traité par voie générale uniquement. L'état général s'améliore jusqu'au 10 juin. Arrêt du traitement. Le 20 juin, reprise des vomissements, torpeur, signe de Lesage. A la P.L. le L.C.R. est hypertendu, d'aspect clair moiré. Cell. 65, album. 0 gr. 90, chlorures 6 gr. 38, pas de BK dans le L.C.R. Un traitement rachidien est institué. Le 30 juin, au fond d'œil, absence de granulations, mais œdème papillaire net O.D G. Malgré le traitement, amaigrissement rapide, fièvre élevée, évolution vers le coma, et mort le 18 juillet. A l'autopsie, œdème de la convexité, mais absence complète de réactions arachnoïdiennes et de granulations péri-vasculaires. A la base, par contre, arachnoïde épaissie, sans granulations visibles même au binoculaire et d'aspect gélatiniforme. L'arachnoïdite occupe tous les lacs de la base et remplit les vallées sylviennes. Obturation complète des trous de Magendie et de Luschka. Hydrocéphalie interne importante bloquée.

Obs. III. — A... Daniel, 8 mois. Début de la méningite le 2 avril 1948. Forme somnolente; au fond d'œil, léger flou de la papille. L.C.R. modérément hypertendu, clair et filamenteux, contenant : cell. 70, album. 0 gr. 80, chlorures 6 gr. 20, pas de BK. Traitement par voie générale et rachidienne immédiat. Le 15 avril, amélioration et disparition de la torpeur. Le 23 avril, aggravation brusque, au fond d'œil apparait un œdème net O.D.G. et deux tubercules choroïdiens à droite. Le 23 avril, coma complet, mise en place par le professeur LAZORTHES d'une sonde ventriculaire par où on injecte la streptomycine. Le 26 avril, hyperthermie et mort. A l'autopsie, léger œdème de la convexité et quelques granulations disséminées tout le long des sillons; arachnoïdite épaisse pseudo-kystique au niveau du lac inter-pédonculaire et de la région chiasmatique; arachnoïdite puriforme le long des vallées sylviennes et dans la partie antérieure du sillon inter-hémisphérique; distension importante des deux cornes frontales des ventricules latéraux.

Obs. IV. — Hydrocéphalie compliquant une rechute. L... Victor, 20 ans, hospitalisé pour miliaire pulmonaire avec syndrome méningé minime et tout à fait discret. Cependant la P.L. montre un liquide clair, sous pression normale, avec cell. 90 (majorité de lymphocytes), album. 1 gr. 50, chlorures 6 gr. 20, glucose 0 gr. 50, pas de BK à l'examen direct, mais culture positive. Le fond d'œil est normal. Le malade est soumis au traitement mixte, général et rachidien. En deux mois, nettoyage radiologique de la miliaire, reprise du poids, état général satisfaisant. Le liquide montre cell. 45, album. 1 gr, chlorures 6 gr. 25. Pas de BK à l'examen direct et nouvelle culture négative. Au 8e mois de la maladie reprise du syndrome méningé beaucoup plus net qu'au début, avec raideur de la nuque manifeste et signe de Kernig.

Le L.C.R. par ponction atlo-occipitale se montre très hyperten-

du (+ 2) et contient : cell. 60, album. 4 gr., chlorures 6 gr.; culture positive au BK. Au fond d'œil, grosse stase bilatérale et quelques hémorragies (docteur GARIPUY). La ponction ventriculaire montre un L.C.R. très hypertendu, coulant en jet par le trocard. A l'autopsie, œdème cérébral important, méningite uniquement localisée à la base, atteinte diencéphalique et importante hydrocéphalie communicante.

2° Hydrocéphalie secondaire au cours d'une méningite en apparence guérie.

Obs. V. — S... Christiane, 5 ans. Hospitalisée pour méningite dont l'étiologie tuberculeuse sera prouvée à l'autopsie. A l'entrée à l'hôpital, le L.C.R. montre 25 lymphocytes, 0 gr. 45 d'albumine, pas de BK à l'examen direct (aucune culture ni inoculation n'a été pratiquée). Fond d'œil normal. Quinze jours après, au fond d'œil apparaît un œdème net des deux papilles. On pratique une ventriculographie : la ponction est facile, la pression est très élevée, mais on note une capacité normale des ventricules qui n'apparaissent ni déviés ni déformés. Le L.C.R. ventriculaire contient : cell. 0, 8, album. 0 gr. 20; pas de BK à l'examen direct. Après une phase de courte rémission on voit survenir un coma, une stase papillaire, et l'enfant meurt un mois après son hospitalisation. A l'autopsie : œdème cérébral modéré, arachnoïdite fine le long des sillons. A la base : arachnoïdite kystique de la grande citerne engainant le chiasma, les 3e et 6e paires. Distension notable des ventricules latéraux, du 3e et de l'aqueduc de Sylvius : c'est une hydrocéphalie liée à l'arachnoïdite adhésive de la base. Dans le caséum qui occupe l'arachnoïde l'examen au Ziehl révèle de nombreux BK groupés par paquets de 4 à 10 et extra-cellulaires.

Ce fait, en l'absence de méningite humorale, est certainement rare; nous n'en avons qu'une observation sur 50 malades. Il montre cependant que l'hydrocéphalie est intimement liée à la persistance et à l'organisation d'une arachnoïdite basale sans oblitération des trous de Magendie et de Luschka. Les modifications du L.C.R. et la diffusion du B.K. à l'ensemble du liquide, nous l'avons vu, n'en sont pas forcément des signes d'accompagnement, et l'on peut certes estimer qu'à l'origine d'une telle distension se trouve une lésion localisée organisée, lentement extensible au niveau des méninges de la base et qui représente dans les cas traités le dernier bastion du B.K.

Il est très vraisemblable qu'il faut voir aussi à l'origine des rechutes, cette arachnoïdite de la base, persistant à bas bruit alors que l'on croit la méningite jugulée, échappant à toute symptomatologie méningée clinique et génératrice à la

fois de diencéphalite et de distension brusque ou progressive des ventricules cérébraux. Elle peut être considérée comme une complication de toute méningite tuberculeuse, mais sa latence évolutive chez des sujets en apparence guéris confère à la maladie un nouveau caractère de malignité.

B. — *Signes liquidiens accompagnant l'hydrocéphalie.*

Lorsque les auteurs anglais parlent du développement d'une hypertension cranienne par hydrocéphalie progressive au cours des méningites jugulées, on est frappé dans la presque totalité des observations du Medical Research Council par la persistance dans le L.C.R. prélevé par P.L. d'une notable albuminose (en dehors bien entendu de tout blocage rachidien). Il y a en particulier des dissociations frappantes avec le taux cellulaire, par exemple cinq cellules pour 0 gr. 80 d'albumine. Nous n'avons pas chez nos malades observé d'importante dissociation albumino-cytologique en pareil cas.

Par contre tous ceux qui demeuraient en état précaire et tous ceux qui, en période de régression clinique complète, ont par la suite présenté des accidents d'hypertension cranienne offraient à l'examen une persistance dans le liquide d'une importante albuminose. Il est à noter que le taux d'albumine tend à s'élever dans la période qui précède immédiatement l'hydrocéphalie confirmée. C'est au moins ce qui se passe dans la majorité des cas. En voici des exemples :

Obs. I. — L... Victor. Depuis le début de la méningite et pendant 8 mois la cytologie varie entre 25 et 90 éléments. L'albuminose reste à peu près stable à 1 gr. 50. Le malade a cependant l'aspect de la guérison clinique. Un mois avant la mort reprise clinique et bactériologique de la méningite, la cytologie ne dépasse pas 140, l'albuminose, par contre, atteint successivement les taux de 3 gr., 4 gr. et 4 gr. 80.

Obs. II. — T... Michel. Depuis le début n'a cessé de présenter une augmentation de l'albuminose rachidienne, qui passe de 1 gr. 50 à 4 gr., 4 gr. 50 et 7 gr.

M. Debré a déjà insisté sur la dissociation albumino-cytologique et considéré sa valeur pratique : « Nous l'avons relevée, dit-il, dans la moitié des cas ».

Mais les plus grandes réserves doivent être faites et M. Debré n'a pas manqué de le souligner. D'abord parce que

cette dissociation n'est pas identique aux divers étages sous-arachnoïdiens, ensuite parce qu'elle n'est pas, lorsqu'elle est observée, le témoin obligé d'un trouble de l'hydraulique du L.C.R. Sur ce dernier point, notre travail ne peut qu'apporter une confirmation à la prudence avec laquelle il convient d'interpréter ces dissociations; elles peuvent n'être que passagères et en aucun cas ne constituent un argument décisif en faveur d'une intervention chirurgicale, qui se voudrait curatrice d'une dilatation ventriculaire. En voici un exemple :

Obs. — A..., 19 ans. Est hospitalisé pour méningite tuberculeuse confirmée par la présence de BK à l'examen direct et à la culture du L.C.R. A l'entrée au mois de mars 1948 on note : cell. 247, album. 3 gr., chlorures 5 gr. 95, glucose 0 gr. 20.

	Cellules	Albumine
Le 11 avril	160	12 gr.
Le 20 avril	200	0 gr. 60
Le 5 mai	48	15 gr.
Le 10 mai	55	1 gr. 60
Le 1er juin	89	0 gr. 80

Au moment des fortes poussées d'hyperalbuminose le L.C.R. ne contenait pas trace de sang et l'examen du fond d'œil n'a révélé qu'un flou léger de la papille et jamais de stase. Ce flou papillaire a par la suite totalement régressé. Le 5 janvier 1950 ce malade est vivant sans traitement depuis novembre 1948.

Il est donc assuré que s'il y avait eu hydrocéphalie, celle-ci eut été susceptible de régression ou tout au moins de stabilisation compatible avec une survie prolongée et l'apparence de la guérison, ce qui n'est pas la règle dans les méningites tuberculeusess. Ces deux épisodes de dissociation albumino-cytologique ne pouvaient évidemment par eux seuls imposer une action chirurgicale, dont on est loin de penser que le malade eut bénéficié. Nous regrettons aujourd'hui qu'aucune ventriculographie n'ait été pratiquée à ce moment-là. Il semble que son innocuité chez les méningitiques soit prouvée à la suite des travaux parisiens (Debré, Étienne Bernard, Feld). Cependant avant de poser les indications d'une ventriculographie, il importe peut-être de se rappeler les dangers de la déplétion ventriculaire mentionnée par Mahoudeau (*Thèse*, Paris 1936).

C. — *Les signes ophtalmologiques.*

Bien mieux que l'examen du L.C.R., c'est l'examen répété du fond de l'œil qui est le guide le plus sûr pour le diagnostic de la distension ventriculaire chez le méningitique en l'absence d'une ventriculographie.

Dans toutes les observations anglaises où l'hydrocéphalie est mentionnée, on relève de façon constante l'existence chez les malades d'un œdème important de la papille ou d'une stase confirmée. Sur ce point, Monbrun et Lavat croient devoir rattacher avec certitude dans la méningite tuberculeuse la stase papillaire à l'hydrocéphalie.

Michel Feld (Etude neurochirurgicale de la méningite tuberculeuse — *Semaine des Hôpitaux de Paris* du 22 novembre 1949) reprend le problème de l'hydrocéphalie sous l'angle clinique et thérapeutique et il distingue l'hydrocéphalie aiguë du début de la méningite, réalisant en quelque sorte une forme pseudo-tumorale grave de la maladie, et l'hydrocéphalie secondaire communicante ; il souligne que la stase papillaire précocement observée n'a pas la même signification que la stase papillaire observée secondairement, en particulier en ce qui concerne l'indication opératoire. En effet, d'après Feld, la stase papillaire du début peut témoigner d'un œdème cérébral par encéphalite bacillaire, ou d'une compression directe des veines optiques par les lésions d'optochiasmatite sans hypertension cranienne, et s'avère capable de régression sous l'influence du traitement.

A cet égard, il importe de rappeler la distinction en trois catégories des lésions du nerf optique, faites par MM. Mollaret, G. Renard, et Mme Tranos (*Annales de Médecine* 1949 n° 4 t. 50). Il faut, en effet, distinguer les lésions de périnévrite très fréquentes, dues à « la libre correspondance existant entre les espaces méningés et l'espace sous-arachnoïdien qui sépare l'enveloppe piale du nerf optique, permettant à l'inflammation de s'étendre jusqu'à la papille », et qui se traduisent par une papille hyperhémique à peine floue ou au maximum par un œdème net, sans stase à proprement parler

En deuxième lieu, les optochiasmatites qui ne donnent guère plus de signes ophtalmoscopiques que les périnévrites, mais qui peuvent s'accompagner de quelques troubles fonctionnels (à vrai dire assez rares : baisse de l'acuité, atteinte du champ visuel).

Ces deux catégories de lésion sont capables de régresser sous l'influence du traitement ; il est à souligner qu'il ne s'agit pas de stase papillaire.

La troisième catégorie de lésion est représentée par les stases papillaires proprement dites, que les auteurs rattachent à l'hydrocéphalie en s'appuyant, du reste, sur les conclusions de Monbrun et Lavat.

Dans nos protocoles anatomiques, comme dans nos constatations cliniques, les faits s'inscrivent dans une certaine mesure à l'appui des opinions émises par ces auteurs. Cependant on pouvait supposer à priori qu'une hypertension crânienne notable avec atteinte de la deuxième paire pouvait résulter soit du développement d'un œdème cérébral important au cours d'une méningo-encéphalite diffuse étendue à la convexité comme à la base cérébrale, soit de l'existence de foyers caséeux profonds, de gros volume, véritables abcès froids intra-parenchymateux rencontrés au cours de méningites accompagnées d'encéphalite focale, soit enfin de la distention progressive des ventricules cérébraux. Voici ce qui résulte de la confrontation de nos observations et des protocoles nécropsiques :

1° *Les foyers caséeux profonds et volumineux.* — Quatre fois l'autopsie nous a révélé l'existence de ces foyers d'encéphalite abcédée. Dans trois cas sur quatre, le malade avait présenté des signes d'H.T.C. et une stase papillaire, mais il existait aussi une importante hydrocéphalie. Dans un cas, par contre, pas d'hydrocéphalie, un léger œdème du manteau cortical et présence d'une poche d'encéphalite caséeuse sous-corticale. Ce sujet n'avait jamais présenté d'altération importante du FO, ni stase, ni œdème papillaire. Cette unique observation ne nous permet pas des conclusions précises, mais montre que des foyers d'encéphalite sous-corticaux n'engendrent pas nécessairement une papillite, et, comme corollaire, que l'absence du fond d'œil n'est pas un critère de leur non existence.

2° *Œdème cérébral.* — Sur nos pièces anatomiques, il s'est révélé important et diffus ou léger et localisé ou absent.

On ne saurait retenir, pour discuter du problème soulevé, que l'œdème important et diffus. Nous en avons relevé deux cas représentant le type même du gros cerveau globalement augmenté, dont toutes les circonvolutions sont aplaties et les sillons effacés. Il s'agissait de deux adultes. L'une hospitalisée en coma, morte 10 jours après, avait un très gros

œdème de tout le manteau surtout net aux deux lobes temporaux, l'arachnoïdite de la base était modérée, les ventricules normaux, ni hydrocéphalie, ni épendymite. Tout le tableau clinique traduisait une grande méningo-encéphalite diffuse, hautement fébrile, rapidement évolutive malgré la streptomycine. Le FO examiné en plein coma, 3 jours avant la mort, était normal (il n'a malheureusement pas été revu dans les dernières heures de la vie). L'autre malade, 20 ans, présentait une méningite consécutive à une miliaire du poumon. Traité onze mois, il est mort dans un syndrome de grande H.T.C avec cécité. Le L.C.R. très hypertendu coulait en jet par l'aiguille de ponction. Le FO montrait un œdème énorme et des hémorragies en flaque péripapillaires, apparus 6 jours avant l'exitus. Sur la pièce : œdème considérable des deux hémisphères en totalité, mais aussi hydrocéphalie communicante très importante, ayant certainement conditionné dans une très large mesure l'aplatissement du cortex, car les lésions de méningite prédominaient à la base et demeuraient discrètes et rares à la convexité. Par opposition au cas précédent il ne s'agissait pas d'une méningo-encéphalite tuberculeuse diffuse, mais d'une méningo-diencéphalite avec méningite basale compliquée d'hydrocéphalie.

La comparaison de ces deux observations nous montre déjà un fait, qui se dégagera mieux plus loin, c'est que la stase papillaire témoigne plus volontiers d'une complication mécanique de la méningite que d'une diffusion de celle-ci à la convexité, selon le type de « grande méningo-encéphalite diffuse avec œdème cérébral ».

En conclusion : l'œdème cérébral ne paraît pas à lui seul responsable des signes importants que l'on trouve au niveau de la papille. Un flou léger persistant ou régressif peut à la rigueur lui être attribué. Mais la grosse stase, le grand œdème noyant la papille répondent avant tout chez nos malades (et avec beaucoup de fidélité) à une hydrocéphalie, c'est-à-dire à une complication de la méningite.

3° *La distension ventriculaire.* — Elle fut observée 10 fois sur 20 autopsies, 5 fois discrète, mais indubitable, 5 fois considérable. Il ne nous appartient pas de la décrire, car elle se définit d'elle-même et réalise, à la promotion suprême, une hydrocéphalie. Comme les grosses altérations papillaires répondent avec fidélité à l'hydrocéphalie, elles sont pleines de signification. Et en pratique les choses se présentent ainsi : ou bien le malade est vu pour la première fois avec une stase

importante et la méningite est déjà compliquée d'hydrocéphalie interne, ou bien un FO, jusque-là normal ou peu touché, s'altère rapidement et la complication est en train de se créer. Voici parmi nos observations des faits qui en soulignent la réalité :

a) Tous nos malades ayant eu une stase ou un gros œdème du FO avaient des ventricules dilatés à l'autopsie. Parmi ceux qui n'avaient pas de distension ventriculaire aucun n'avait d'altération importante de la papille.

b) Quant à la rapidité d'apparition de ces signes, il n'est pour s'en convaincre que de présenter ces 2 observations, parmi d'autres bien superposables à d'autres observations personnelles ou étrangères : un nourrisson de 3 mois, mort au 14ème jour de sa méningite, malgré la streptomycine, ne manifeste de signes du FO et de bombement accentué de sa fontanelle que 2 jours avant sa mort (hydrocéphalie bloquée) ; une malade de 20 ans, encore en traitement mais bien stabilisée depuis 10 mois, présente une rechute avec céphalée, stase papillaire apparue en 2 jours, rapide baisse de l'acuité, exitus 15 jours plus tard dans le coma après être devenue aveugle (hydrocéphalie communicante).

III. — Valeur de l'examen du fond d'œil

Dès lors, à la lumière de ces constatations anatomo-cliniques, quelle valeur faut-il accorder aux altérations papillaires et à l'examen du fond d'œil? A notre sens, l'examen répété du FO chez les méningitiques est d'une importance capitale. C'est en effet le seul examen objectif qui permette de se faire une idée de ce qui se passe au niveau du cerveau. Nous avons vu que la grande stase papillaire était un signe fidèle d'hydrocéphalie. Elle témoigne par conséquent le plus souvent de cette complication de la méningite tuberculeuse liée à une organisation de lésions méningées obturant les voies d'écoulement du L.C.R. ou s'opposant à sa résorption. Elle est un signe de sombre pronostic. Tout autre est l'œdème discret du FO. Un léger flou de la papille n'indique pas nécessairement une distension des ventricules. Ici, plus que son degré, c'est sa persistance ou sa régression qui comptent: en effet, il n'est pas rare d'observer au début de la méningite un petit flou papillaire limité, estompant à peine les bords de la papille. Celui-ci peut disparaître en quelques semaines tan-

dis que s'amenuisent les autres signes cliniques d'HTC et que s'amende le syndrome méningé sous l'influence du traitement. Nous l'avons observé avec ce caractère régressif 4 fois sur 10 chez des malades qui sont en état de guérison actuelle. Leur FO reste aujourd'hui absolument normal. Ce petit flou régressif ou cet œdème papillaire répondent certainement à des lésions de périnévrite accompagnant la méningite. La disparition des signes du FO est alors d'un excellent augure.

Par contre cette régression du flou papillaire ne s'observe jamais chez les malades qui s'acheminent vers la mort. La persistance de papillite, même légère, nous semble donc un signe de mauvais pronostic, surtout lorsqu'elle demeure un symptôme isolé après la disparition des signes méningés.

Si cette papillite est isolée, chez un malade bien stabilisé, dont l'état général s'améliore, elle est alors probablement l'indice d'une organisation à bas bruit de lésions à la base du cerveau, d'une entrave partielle à l'écoulement ou à la résorption du L.C.R. Elle laisse craindre la possibilité d'une distension ventriculaire, elle est l'indice d'une complication en puissance. Est-elle accompagnée de céphalées, de vomissements, d'une reprise ou de la continuation des signes méningés (raideur, Kernig), elle peut alors être interprétée comme le témoin assuré d'une hydrocéphalie accompagnant la rechute ou la méningite chronique.

CHAPITRE V

Manifestations cliniques rattachables à l'atteinte du diencéphale. (La diencéphalite)

Les fonctions des noyaux de la base cérébrale sont encore mal connues au moins pour certains d'entr'eux et il n'est guère possible à l'heure actuelle de faire une systématisation convenable du fonctionnement des divers groupes cellulaires hypothalamiques.

Si bien que l'on ne saurait s'attendre à ce que nous fassions cette tentative à propos des méningo-diencéphalites tuberculeuses; au surplus les lésions observées au niveau du diencéphale intéressent toujours plusieurs groupes nucléaires. aussi est-ce vers un syndrome global de souffrance hypothalamique que nous porterons notre attention.

I. — Rappel des fonctions du diencephale

a) On admet que le diencéphale joue un rôle important dans la *régulation thermique*. Un certain nombre de faits expérimentaux plaident en faveur de cette localisation des centres de la thermo-régulation. Ils ont été résumés par André Thomas dans son rapport à la XIVème réunion neurologique internationale annuelle en 1934. Mais déjà les travaux plus anciens d'Isenschmidt et Krehl *(Arch. für exp. Path. u. Pharm.* t. LXX 1912 et t. LXXV 1914), avaient assigné à une région située au-dessus des tubercules mamillaires, près de la ligne médiane de la base cérébrale, une fonction thermo-régulatrice.

b) Le rôle du diencéphale dans la *régulation hydrique* est bien connu depuis les travaux de Bailey et Brener sur le diabète insipide *(Soc. de Biologie* 6 mai 1922), les recherches de Roussy et Mosinger, de Lhermitte, de Laruelle en particulier.

c) Des fonctions de *régulation psychique et du sommeil* sont également attribuées au diencéphale depuis les travaux de Camus *(Paris Médical* 1922, t. XLV, p. 363 et *La Médecine* 1922-23, t. IV, pp. 351-357), de Lhermitte et Tournay (*Revue neurol.* 1927, t. I).

d) *Des troubles de la parole* sont attribués par Mahoudeau à ce qu'il appelle le syndrome du 3ème ventricule *(Thèse Paris* 1936) et qu'il convient de rapprocher « du mutisme parkinsonnien » de Souques et de Babinski, Jarkowski et Plichet *(Soc. de Neurol. de Paris,* décembre 1921).

II — Les troubles diencephaliques

Il ne nous a pas été possible d'étudier convenablement les troubles de la régulation hydrique au cours des méningites tuberculeuses. Il serait cependant intéressant de les étudier parallèlement aux troubles du métabolisme des chlorures. Par contre, nous avons pu, parmi nos 50 observations de méningites tuberculeuses, relever dans les cas que nous avons considérés comme des méningo-diencéphalites chroniques, quelques manifestations cliniques rattachables à l'atteinte du diencéphale. Nous les avons groupées en deux catégories de signes :

— troubles généraux et végétatifs;
— troubles de la conscience et de la vigilance.

1° *Signes généraux et troubles de la vie végétative*

a) L'instabilité thermique, nous l'avons déjà dit, nous a paru être un des signes les plus importants de la méningo-diencéphalite chronique. Certes, le début de toute méningite tuberculeuse comporte de la fièvre. Celle-ci, loin de rester à un niveau stable, présente habituellement des fluctuations. Mais cette fièvre ne saurait être considérée autrement que comme une fièvre d'invasion. Dans les cas d'évolution favorable, lorsqu'après 15 jours à 1 mois l'évolution de la mé-

ningite a marqué ce temps d'arrêt qui permet de parler de « méningite jugulée » et d'assigner un terme à la phase aiguë initiale de la M.T., la température s'abaisse et tend vers une stabilisation de la courbe aux alentours de 38°, le malade rentre alors dans ce que nous avons appelé la période de subchronicité fébrile.

Dans la méningo-diencéphalite chronique par contre, cette stabilisation ne s'observe pas, le « coup d'arrêt » donné à la fièvre est moins net, et pendant toute l'évolution qui peut s'établir sur plusieurs mois, la température est irrégulière, la courbe est désarticulée, les clochers hyperthermiques voisinent avec les clochers hypothermiques. Sans doute sur une courbe de température peut-on toujours isoler des ondées fébriles établies sur plusieurs jours, prenant parfois le type pseudo-mélitococcique; mais plus souvent la température affecte une courbe désordonnée, traduisant un dérèglement thermique. Aux ondées fébriles ne correspond pas une modification importante de la méningite humorale. On ne peut pas parler de poussées successives d'une méningite se traduisant en même temps par l'aggravation des perturbations du L.C.R. et par une poussée fébrile. Bien mieux, nous avons pu observer des dérèglements thermiques tels que la température varie considérablement d'une heure à l'autre et sans raison apparente. En voici deux exemples :

Obs. I. — F... Dolorès.	Heure	Temp.
	9.30	39° 4
	11.00	37°
	12.00	37° 8
	16.00	36° 4
	18.00	40° 2

Obs. II. — R... Gérard.	Heure	Temp.
	10.00	37° 8
	11.00	39°
	12.00	39° 3
	16.00	37° 2
	18.00	38° 6

(Ces températures ont été prises par voie rectale, le thermomètre ayant été laissé sept minutes pour chaque mesure.).

Le pouls ne suit pas fidèlement la température; une instabilité du pouls s'observe cependant, nous l'avons déjà dit. Il est vrai que nous l'avons surtout observé en fin d'évolu-

tion, dans les jours qui ont précédé la mort. Un de nos malades ayant présenté cette instabilité du rythme cardiaque, est mort, dans les jours qui suivirent, d'un engagement postérieur; il était atteint d'hydrocéphalie, et il est vraisemblable que l'irrégularité du pouls, les crises de ralentissement traduisaient déjà une souffrance bulbaire et ont servi de prélude aux crises ultérieures de Jackson. Nous ne saurions cependant toujours affirmer qu'il en soit ainsi, car deux de nos malades ont présenté une instabilité du pouls très variable d'un jour à l'autre, très dissociée de la température, en l'absence de signes bulbaires, tels que troubles respiratoires ou tensionnels, en l'absence également de forte hypertension crânienne. Nous ne savons pas, malgré tout, s'il faut incriminer le diencéphale, malgré l'existence admise des corrélations du noyau vago-spinal avec les centres hypothalamiques.

b) Des perturbations vaso-motrices ont été observées; elles se passent en l'absence de modifications de la tension artérielle qui reste stable et à des chiffres normaux. Même à la période de grande cachexie, sauf dans les minutes qui précédaient la mort, nous n'avons pu relever la moindre trace d'une tendance quelconque au collapsus vasculaire. Par contre le visage est le siège de bouffées de vaso-dilatation et de phases de vaso-constriction, tout à fait spontanées en l'absence de tout apport psycho-émotif; nous les avons observées sous le coma.

Dans le cas de F... Dolorès qui demeura dans le coma complet pendant trois mois, sans aucune rémission, sans la moindre lueur de vigilance, ces phases de vaso-dilatation et de pâleur du visage étaient tout à fait saisissantes. Elles ne correspondaient ni à une modification du pouls, ni à une variation de la tension artérielle ou de la température.

La *cachexie*, l'*amaigrissement* considérable, la déshydratation cliniquement décelable, sont assurément les faits les plus marquants de ces méningites chroniques. Sont-ils liés à des troubles métaboliques divers et mal élucidés, l'atteinte du diencéphale est-elle responsable de la cachexie? Les observations cliniques le laissent supposer. Il serait cependant imprudent d'invoquer un trouble diencéphalique et d'admettre sans critique qu'un dérèglement des centres végétatifs soit seul responsable de la cachexie. Il est, en effet, possible que la streptomycine ait une part non négligeable dans l'amaigrissement du malade. Les faits suivants mettent en évidence cette action de la streptomycine. D'une part, une élévation

de la courbe pondérale correspond à l'arrêt du traitement, même lorsque celui-ci a été réalisé trop tôt. Il en est de même dans les cas où, le traitement ayant été abandonné trop précocement, des rechutes ultérieures se sont produites. D'autre part, nous avons publié à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* le 27 janvier 1950, avec MM. Roques, Arlet et Caizergues, le cas d'un malade atteint de mal de Pott abcédé traité par la streptomycine; il s'agissait d'un mal de Pott des pièces vertébrales postérieures. Le malade avait reçu 30 gr. de streptomycine lorsqu'apparut une encéphalopathie caractérisée en particulier par un état de mal épileptique, qui fut rapidement jugulé. Il n'y avait pas de fièvre, mais des céphalées et des vomissements : l'absence de M.T. fut vérifiée à diverses reprises, le L.C.R. était normal et l'inoculation au cobaye fut négative. Or, pendant tout le traitement par la streptomycine, l'amaigrissement s'accentua et devint consi dérable, le malade était vraiment aux confins de la cachexie. L'arrêt du traitement par la streptomycine fut suivi de la disparition en 48 heures de tous les signes d'intoxication. Dès lors la courbe pondérale devint rapidement ascendante, un mois après le malade était floride. L'action amaigrissante de la streptomycine est ici indiscutable.

S'il est très difficile de faire la part de ce qui revient à la streptomycine dans l'amaigrissement au cours des méningites tuberculeuses on ne saurait en tout cas faire jouer au diencéphale un rôle exclusif dans la génèse de la cachexie de bien des méningites chroniques.

2° *Troubles de la conscience et de la vigilance*

a) *Les troubles du sommeil* dans la méningite tuberculeuse sont connus. On sait quelle valeur de suspicion on attache à l'insomnie nocturne, à la torpeur diurne des tuberculeux avérés dans la phase prodromique de leur méningite. Ils viennent s'inscrire parmi ces prodromes au même titre que les troubles caractériels, la céphalée et la rétention d'urine. La torpeur du méningitique en phase aiguë rentre dans le tableau classique de la maladie; son importance, son accentuation peuvent conférer à la méningite une forme somnolente. Mais au cours de la méningite chronique, toute une série de manifestations psychiques peut être décelée par une observation attentive et prolongée.

Sans doute *le coma* a-t-il de multiples causes, en particulier le retentissement sur les centres de la régulation hyp-

nique d'une hypertension crânienne est-il à retenir lorsque l'on sait avec quelle fréquence ces malades présentent une hydrocéphalie. On ne peut donc cliniquement invoquer toujours une atteinte profonde spécifique et destructive des centres diencéphaliques dans la production du coma.

Au cours de ces évolutions chroniques de la méningite on voit survenir des comas tardifs, d'installation progressive ou rapide et qui sont le plus souvent liés à une hypertension crânienne par hydrocéphalie interne ou au développement extrême de la distension ventriculaire progressive. Nous avons vu quelle valeur il fallait alors attribuer à l'examen ophtalmoscopique et le coma n'est ici qu'un épiphénomène.

A l'opposé, certains comas sont plus précoces sans le cortège habituel des signes d'hypertension crânienne. Debré, Thieffry, Brissaut, H. Noufflard ont montré l'importance de ces troubles de la conscience en ce qui concerne l'efficacité thérapeutique. Ils ont insisté sur la nécessité qu'il y avait à commencer le traitement avant l'apparition du coma.

Cependant dans quelques cas, ce coma s'est montré régressif, l'action de la streptomycine prenait alors un aspect spectaculaire. Un de nos malades B... Georges, 19 ans, arrivé en coma vigil au 5ème jour de sa méningite, récupéra sa conscience en quelques jours tandis que les autres symptômes fonctionnels s'estompaient. Il est en état de guérison actuelle, et sans traitement depuis 17 mois. Peut-on parler ici d'une atteinte diencéphalique régressive? Nous ne saurions le prouver.

Mais les malades atteints de méningite chronique cachectisante, nous ont offert toute une gamme de troubles de la vigilance allant du profond coma à une simple « indifférence » dont nous préciserons le caractère.

Nous n'avons pas pu pousser très loin nos investigations concernant le coma du méningitique, mais nous pouvons apporter deux observations de coma profond d'installation relativement ancienne. Dans un cas le coma fut irréductible, dans l'autre il fut momentanément dissipé par une injection de tartrate de phényl 1-amino 2-propane (Maxiton).

Obs. I. — F... Dolorès dont le coma dura 3 mois, se présentait cachectique comme un être purement végétatif, que l'on nourrit patiemment à la cuillère ou à la sonde. La conscience, la vigilance étaient profondément abolies, le réflexe cornéen inexistant, les conjonctives étaient le siège d'une infection banale. Les fonctions respiratoires et circulatoires étaient intactes, malgré une certaine instabilité du

pouls. Au 15e jour de son coma, nous avons essayé de le réduire par des injections intra-veineuses de sérum hypertonique, puis par l'administration à doses progressives d'ortédrine, enfin par l'injection intra-veineuse de « Maxiton fort » : nous avons observé une accélération modérée du pouls, qui est passé de 90 à 130, mais le coma fut irréductible. A ce moment là, le F. O. ne révélait qu'un léger flou papillaire. Au 3e mois, un stase papillaire (Dr GARIPUY) vient signer une hydrocéphalie que confirma l'autopsie.

Obs. II. — R. Gérard, 7 ans, après une longue phase fébrile tombe en coma. L'aspect est typique d'une méningite tuberculeuse à une phase avancée : paralysie oculaire, coma profond, yeux ouverts et « regard » fixe. Aucun geste, aucun mouvement spontané. Le visage est couvert de sueurs, l'amaigrissement énorme. La streptomycine ne paraît pas enrayer l'évolution de la méningite qui se précipite, il est évident que le malade va mourir. Nous avons injecté à ce malade, la veille de sa mort, par la voie intra-veineuse 5 cc. de Maxiton fort. L'effet fut saisissant. En quelques secondes, la vigilance fut rétablie tandis qu'était libérée une extraordinaire angoisse. Vingt minutes après, le malade sombrait à nouveau dans le coma. Pendant toute la durée d'action de la drogue aucun phénomène grave ne fut observé, la tension artérielle est demeurée normale et stable, la respiration intacte, le pouls s'est modérément accéléré, aucun trouble du rythme n'était perceptible. Nous avons pu, pendant ces vingt minutes dissocier aussi complètement que possible « conscience » et « vigilance ». Aussitôt sorti du coma, l'enfant remue, ses yeux se dirigent vers les personnes qui l'entourent, il voit et regarde. L'expression du visage réflète une angoisse extrême, sans pleurs; expression de souffrance, et ses mains se portent vers le front douloureux et trempé de sueurs. Le geste est accompagnée d'un gémissement. Au bout de deux ou trois minutes, l'enfant parle; mais la parole spontanée ne traduit que des préoccupations végétatives (besoin d'uriner, besoin de déféquer); elle ne rend compte clairement d'aucune plainte, d'aucune douleur. Nous cherchons à communiquer avec lui : — D'abord par le geste : lorsqu'on lui tend la main, il ébauche le mouvement pour la serrer, si l'on dit « bonjour ! » il complète le geste et serre la main. — Puis par la parole : on se rend compte alors qu'il ne reconnaît pas les personnes qui l'entourent, il ne paraît avoir aucune notion du lieu où il se trouve; on lui parle de sa maison, de sa famille, cela ne paraît rien évoquer de clair. Lui demande-t-on s'il a mal, il répond par la négative. Lui affirme-t-on qu'il souffre, il répond alors en approuvant. Les réponses à toutes les questions posées se font par « oui » ou par « non », elles sont mal adaptées, elles ont l'allure d'un réflexe, car la même phrase présentée de manière interrogative, puis affirmative, entraîne des réponses contradictoires. Autant qu'on en puisse juger il n'y a pas d'aphasie. Après un quart d'heure la vigilance s'atténue, les gestes spontanés disparaissent les premiers ainsi que la parole, le regard reste encore dirigé et angoissé, puis le calme revient avec le coma.

A la 20e minute l'état du malade est le même qu'avant l'épreuve au Maxiton.

Cette observation relevée la veille de la mort du malade, alors que celui-ci était plongé dans un coma profond depuis 5 jours, est un remarquable exemple de la régression provoquée, parfois possible du coma chez certains méningitiques.

L'autopsie a révélé un œdème du manteau cortical surtout au niveau des régions frontales, ailleurs les circonvolutions avaient conservé un relief notable. Les lobes occipitaux étaient indemnes de tout œdème et de toute réaction arachnoïdienne; nulle part cependant on ne voit de granulations bien distinctes. La base est le siège d'une arachnoïdite dense, puriforme, au niveau de la région pituitaire, des carotides internes et du chiasma. Les coupes horizontales sériées ne montrent ni ramollissement, ni encéphalite abcédée, ni dilatation ventriculaire, ni piqueté hémorragique. L'œdème cortical paraît moins important à la coupe qu'à l'examen direct. Il s'agissait d'un coma par diencéphalite sans hydrocéphalie.

L'injection de Maxiton a réveillé et exacerbé la fonction de vigilance, la conscience restant très crépusculaire, la mémoire abolie, le langage et l'idéation rudimentaires. La mimique par contre apparaisait dévelopée avec une tonalité d'angoisse tragique. Nous avons réveillé chez ce malade les manifestations d'une « conscience élémentaire végétative » faite uniquement de vigilance et de mimique. Nous pensons ainsi avoir agi presque électivement sur des centres de régulation hypnique et thymique ,et nous croyons que le coma profond n'était lié qu'à une sidération de ces centres diencéphaliques, dont le potentiel fonctionnel fut momentanément récupéré par une action pharmacodynamique.

Nous rapportons ces faits très objectivement, nous gardant bien d'extrapoler et d'en tirer des conclusions générales sur le coma. Ils montrent cependant que l'atteinte diencéphalique peut être plus ou moins profonde au cours des méningites tuberculeuses, cependant que la manifestation en est univoque : le coma. Il est possible que dans l'observation I, la destruction ou la compression des centres diencéphaliques par l'hydrocéphalie soient telles qu'elles expliquent l'irréversibilité du coma. Mais entre le coma de F... Dolorès et celui de R... Gérard, il n'y avait aucune différence clinique, sinon sa plus grande ancienneté dans le cas n° 1.

b) *Les troubles légers de la vigilance* peuvent s'observer au cours des méningo-diencéphalites, en l'absence d'H.T.C. cliniquement reconnue. Ils s'associent à des troubles de la mimique et de la parole assez particuliers. Dans sa description clinique de la méningite chronique M. Etienne Bernard cite cet aspect particulier du malade, fait de « rigidité musculaire, faciès figé, aspect parkinsonnien ». Par ailleurs Ma-

HOUDEAU fait entrer dans les symptômes appartenant à la pathologie du 3ème ventricule, des troubles de la parole, sorte de mutisme; le malade, dit MAHOUDEAU « se refuse à tout effort pour parler ». Ces deux aspects nous les retrouvons chez le méningitique chronique, et nous croyons devoir les rattacher à un trouble de la vigilance et de la mimique.

La rigidité de la face est fréquente, moins massive, moins franche, peut-être, que chez le parkinsonnien. Mais les modulations de l'affectivité n'ont aucune expression, le malade reste immobile, apparemment indifférent à son propre état comme à tout ce qui est extérieur à lui. Il se refuse à tout effort pour parler et les réponses ne sont obtenues qu'au prix d'une insistance extrême. Cependant, fait capital, l'intelligence est intacte; lorsque le malade consent l'effort de parler, ses réponses sont adaptées et souvent pertinentes. La parole n'est pas embarrassée, elle est nette et précise. S'il existe une tendance particulière au sommeil, il ne s'agit pas de la torpeur véritable et continue du grand hypertendu crânien, et d'ailleurs il arrive que les signes habituels de l'H.T.C. soient absents. Il s'agit bien d'un état d'indifférence, une sorte d'autisme très particulier à ces méningites chroniques, mais sans démence.

CONCLUSIONS :

En dehors du coma, des manifestations rattachables à une souffrance du diencéphale s'observent au cours des méningites tuberculeuses chroniques, que cette souffrance soit due à l'atteinte des noyaux eux-mêmes ou qu'elle s'intègre dans un syndrome de distension ventriculaire. Elles répondent à un syndrome des parois du 3ème ventricule.

TROISIÈME PARTIE

Regroupement Symptomatique Formes cliniques évolutives des méningo-diencéphalites tuberculeuses

Il s'agit bien entendu de méningites tuberculeuses influencées par le traitement, puisque par définition la méningo-diencéphalite représente une méningite d'évolution ralentie sous le couvert de la streptomycine.

Nous avons annoncé au début de ce travail les deux aspects cliniques des méningo-diencéphalites, la méningite chronique cachectisante et la méningite régressée, mais d'évolution défavorable.

On pouvait se demander si ces deux aspects cliniques répondaient à des méningites essentiellement différentes par leurs lésions. Or, il apparaît qu'elles ont en commun les lésions tuberculeuses des méninges de la base, l'atteinte des centres végétatifs diencéphaliques et la dilatation ventriculaire progressive observée dans la plupart des cas.

La différence réside dans l'atteinte plus ou moins profonde du diencéphale, qui peut aller jusqu'à la destruction complète des noyaux du plancher du 3ème ventricule, le caractère tardif de sa souffrance à laquelle participent à la fois l'atteinte architecturale et la compression par hydrocéphalie. Mais, en définitive, sur le plan clinique c'est avant tout une question d'évolutivité.

Dans la méningite chronique c'est une évolution ralentie, mais en marche; c'est à la fois une méningite active cantonnée à la base et une destruction précoce, lente, mais irréductible du diencéphale.

Dans la méningite régressée, c'est une évolution torpide sous le masque relativement floride d'une fausse guérison; c'est une méningite refroidie de la base, sujette à des réveils, à des rechutes, et capable d'entraîner des complications intéressant l'hydraulique du L.C.R. Ici, l'expression de la souffrance du diencéphale est tardive.

CHAPITRE PREMIER

Tableau clinique de la méningo-diencéphalite chronique

Les troubles de la vie végétative et de la vie consciente, constituent une toile de fond devant laquelle se développe la lente évolution de la méningo-diencéphalite chronique tuberculeuse. A l'avant plan de la scène clinique se trouvent l'amaigrissement, la fonte musculaire, la persistance du pli cutané, les escarres, parfois les troubles sphinctériens (rétention d'urine). Un syndrome de déshydratation se confirme, la langue est rôtie, les lèvres sont fuligineuses, la chlorémie est basse, l'urée sanguine s'élève un peu aux environs de 0 gr. 40 pour mille. La fièvre reste élevée ou désarticulée, le pouls est souvent instable. La céphalée domine les signes fonctionnels et l'on voit peu de vomissements; une recrudescence de ceux-ci, l'intolérance digestive absolue, doivent faire penser à une intoxication par la streptomycine; souvent, la diminution des doses quotidiennes les apaise. Mais rien ne modifie l'évolution de la maladie.

A l'examen, on trouve ordinairement peu de signes neurologiques qui traduisent une atteinte en foyer et l'absence de manifestations corticales est la règle. L'existence d'un blocage rachidien, s'il existe, ne se traduit que par l'aspect xanthochromique du liquide sous-jacent, par une épreuve de Quekensteedt défectueuse, mais rarement par une atteinte médullaire. La motricité volontaire est intacte mais parcimonieuse. Le malade se confine dans l'immobilité et l'indifférence.

Les signes méningés du début ont disparu et l'on ne peut mettre toujours en évidence le signe de Kernig. Mais une raideur persiste due à un certain degré de rigidité vertébrale que des manipulations prudentes peuvent atténuer.

Le fond d'œil, outre les tubercules ou granulations choroïdiennes signant une tuberculose hématogène, d'aspect jeune ou cicatriciel, montre ordinairement un flou papillaire modéré intéressant tout ou partie du pourtour de la papille. Celle-ci revêt une teinte rosée, elle est hyperhémique. Autour de la papille apparaissent quelquefois de discrets exsudats le long des vaisseaux. Dans cette forme de méningite tuberculeuse ces symptômes ophtalmologiques sont irréversibles.

La mort survient dans la cachexie compliquée souvent d'hydrocéphalie progressive. L'hydrocéphalie est d'abord tolérée, la dilatation ventriculaire est lente et équilibrée, et, pendant plusieurs semaines, il est difficile de dire quelle part elle prend à la création du fond d'œil pathologique. Elle ajoute cependant peu à peu une stase aux lésions de périnévrite et d'opto-chiasmatite tuberculeuse.

Pendant toute cette période les malades sont intolérants aux ponctions du L.C.R. De gros prélèvements, les brassages de liquide, les réinjections trop rapides de L.C.R. et de streptomycine, provoquent immédiatement des vomissements, une accentuation de la céphalée, un état précomateux. La simple ponction sans soustraction importante de liquide provoque un clocher thermique de un à deux degrés. C'est une phase dangereuse pour le traitement rachidien, qu'il faudra conduire toujours prudemment.

Après 3 à 5 mois d'évolution, parfois moins, l'hypertension crânienne se confirme, le fond d'œil est le siège d'une stase, des hémorragies discrètes ou en flaques apparaissent; l'acuité ne tarde guère à baisser et dans certains cas nous avons vu se produire une cécité. La mort est imminente; des phénomènes comitiaux tardifs surviennent, puis le malade sombre dans le coma. Parfois un syndrome d'engagement met un terme à la maladie.

La méningite humorale n'a pas cédé, le liquide reste très perturbé jusqu'à la fin, en particulier le taux des chlorures rachidiens qui demeure bas ou s'effondre peu à peu. C'est là un signe de mauvais pronostic comme l'ont souligné MM. Jean Tapie, Laporte, Pinel, Monnier et Mlle Gontier : « L'abaissement persistant des chlorures implique un pronostic sombre au même titre qu'une stase papillaire progressive ». (*Presse Médicale*, 9 juillet 1949, p. 641-642).

On sait que l'abaissement des chlorures peut s'observer jusqu'au 3ème mois de la maladie; on remarquera que ce délai de 3 mois est précisément donné par M. Etienne Bernard comme étant celui qui permet de considérer avec certi-

tude que le stade de chronicité est atteint. On remarquera également qu'un traitement interrompu avant le 3ème mois favorise les rechutes dans cent pour cent des cas, selon les statistiques de M. Etienne BERNARD.

Ce tableau de méningite chronique cachectisante peut être primitif ou secondaire.

I. — LA MÉNINGO-DIENCÉPHALITE CHRONIQUE PRIMITIVEMENT ÉVOLUTIVE

Il n'y a pas de différence très marquée entre la phase de début, d'allure aiguë, de la méningite tuberculeuse et la phase de chronicité installée. Cependant, comme M. Etienne BERNARD le fait remarquer, on assiste à une régression incomplète des symptômes du début : les troubles psychiques, lorsqu'ils existaient, disparaissent les premiers, la céphalée diminue, l'affection paraît moins douloureuse, les vomissements sont arrêtés et le malade peut être alimenté.

Cette rémission est tout à fait passagère et la méningite apparaît vite sous une forme grave, parce que la fièvre reste élevée après l'atténuation du syndrome méningé et parce que le malade accuse tôt des signes d'atteinte diencéphalique : dérèglement de la fonction hypnique, indifférence, aspect figé précoce, ou coma. L'amaigrissement devient considérable, intéressant le tronc et les membres plus que la face. Le fond d'œil au début et pendant plusieurs semaines, ne révèle pas de signes de forte hypertension crânienne : simple hyperhémie ou léger flou de la papille. Le L.C.R. est globalement modifié, le syndrome humoral reste comparable à celui de la période initiale aiguë : glucose effondré, chlorures abaissés, cytose et albuminose toujours élevée. Mais d'une façon générale le B.K. n'est plus retrouvé dans le liquide de ponction atlo-occipitale ou lombaire après quelques jours de traitement.

Evolution : le stade d'installation chronique de la méningite est atteint au bout de 4 à 6 semaines. La durée de la maladie est variable; la plus longue survie que nous ayons observée dans ces conditions a été de 5 mois.

II. — FACTEURS PRÉDISPOSANTS

Parmi les circonstances favorisant l'évolution de la méningite tuberculeuse sur le mode d'une méningo-diencéphalite chronique primitivement évolutive, on peut retenir :

1° *L'installation tardive du traitement.*

On peut admettre qu'un traitement qui n'est pas institué dans les 10 premiers jours de la maladie est un traitement tardif. Ainsi que d'autres auteurs l'ont montré, la présence du coma ou de troubles graves de la vigilance, survenant avant le début du traitement, sont des signes de mauvais pronostic.

Une installation tardive du traitement a des raisons multiples, trop souvent, hélas, indépendantes du médecin. Il apparaît cependant que dans certains cas le diagnostic de la méningite tuberculeuse a été tardivement porté; il en fut ainsi pour quelques-uns de nos malades. Il s'agissait de sujets atteints de miliaire pulmonaire. Or, on sait la fréquence de l'atteinte méningée au cours des miliaires tuberculeuses et la gravité toute particulière de la méningite secondaire aux miliaires déjà en traitement. L'institution tardive du traitement rachidien serait alors regrettable. Cependant le diagnostic de l'invasion arachnoïdienne au cours des disséminations sanguines du B.K. n'est pas toujours aisé.

Sans doute la méningite tuberculeuse peut-elle être franche par l'apparition de signes méningés proprement dits : céphalée, vomissements, signe de Kernig et contractures. Mais assez souvent elle offre un *début insidieux et c'est alors que l'examen du L.C.R. a une valeur considérable* lorsque l'on sait, dès le premier doute, pratiquer l'exploration sous-arachnoïdienne.

Notre Maître le Professeur Jean Tapie, avec MM. Laporte et Monnier (*Semaine des Hôpitaux de Paris* du 14 juin 1949), a bien précisé les indications de cette exploration dans la conduite du traitement des miliaires. Ces auteurs soulignent combien « au risque minime et peut-être hypothétique que la P.L. fait courir aux malades atteints d'une miliaire pulmonaire isolée, s'oppose le danger certain qu'il y aurait à méconnaître l'atteinte méningée ». Ils montrent, en particulier, l'intérêt de l'examen ophtalmologique : présence précoce des tubercules de Bouchut « indiquant une dissémination du B.K. dans la circulation cérébrale; et des altérations papillaires, en rapport avec une atteinte méningo-encéphalique déjà constituée ».

Qu'il nous soit permis d'insister après eux sur l'innocuité de la P.L. chez les tuberculeux, d'ailleurs prouvée par M. Etienne Bernard, et sur l'importance de l'examen du L.C.R. qui peut, dans les formes miliaires de la tuberculose compliquées ou accompagnées de méningites, permettre de

saisir celle-ci à un stade infra-clinique, à un stade purement humoral.

Les observations suivantes seront notre contribution à l'affirmation de ce syndrome humoral précoce et à son étude:

Obs. I. — G. Michel..., 4 ans. Miliaire consécutive à une primo-infection datant de 2 mois. Images miliaires typiques étendues aux deux champs pulmonaires, particulièrement denses aux sommets. Cutiréaction fortement positive. Céphalée légère, insomnie, irritabilité caractérielle, mais aucun signe clinique de méningite. Fond d'œil normal. Température 38° 5. La P.L. montre : 80 lymphocytes, 1 gr. d'albumine, 6 gr. 35 de chlorures; dans le culot de centrifugation : 2 BK en moyenne par champ de microscope. Guérison actuelle; traitement arrêté depuis 4 mois; pas de séquelles.

Obs. II. — B... Jacques, 2 ans. Hospitalisé pour primo-infection. A la radio : image d'atélectasie préhilaire étendue de la clavicule au diaphragme. Un mois après, reprise thermique et la radio montre la disparition de l'atélectasie, mais des images micronodulaires dans les deux champs pulmonaires. Absence complète de signes méningés. Par contre, modifications caractérielles importantes. Au fond d'œil, très léger flou des bords papillaires, pas de tubercules choroïdiens (Dr GARIPUY). La P. L. montre : 300 lymphocytes, alb. 2 gr., chlorures 6 gr. 75, glucose 0 gr. 45. Pas de BK à l'examen direct; culture positive. Traitement rachidien immédiat. Amélioration suivie de rechute 2 mois après, avec syndrome méningé clinique important. Guérison actuelle; traitement arrêté depuis 4 mois. Séquelles : surdité complète; l'enfant est à l'Institut des sourds-muets.

Obs. III. — V... Luc, 18 ans. Miliaire pulmonaire traitée depuis 15 jours; insomnie et céphalées. Absence de raideur, pas de signe de Kernig. Fond d'œil normal. La ponction lombaire de contrôle montre : 82 lymphocytes, 1 gr. 50 d'albumine, 6 gr. 65 de chlorures; pas de BK. L'autopsie a confirmé la réalité d'une méningite tuberculeuse.

« Il est enfin des cas, écrit M. TAPIE, où malgré les soupçons qu'avaient fait naître la constatation d'un syndrome d'irritation méningée et les données de l'ophtalmoscopie, la P.L. donne issue à un L.C.R. normal. Malgré leur rareté relative, ces faits méritent de retenir l'attention ».

Sans doute peut-on parler de : « méningisme » et invoquer un épisode méningé tuberculeux curable. Mais voici deux observations dans lesquelles le L.C.R. ne pouvait emporter la décision par ses caractères cyto-chimiques et qui montrent que la présence du B.K. pourrait être le signe le plus précoce du syndrome humoral infra-clinique de la mé-

ningite tuberculeuse. Le premier malade est mort malgré le traitement précoce; le deuxième est actuellement guéri sans traitement depuis 16 mois.

Obs. I. — Ob... Jean, 13 mois. Admis à l'hôpital en novembre 1948 pour primo-infection dépassée; en réalité, la primo-infection date d'août 1948. En novembre, le malade se présente stuporeux, fébrile, cyanotique, amaigri. A la radio, tuberculose infiltrative diffuse des deux poumons. Au fond d'œil, pas de stase, mais nombreuses granulations choroïdiennes bilatérales (Dr. GARIPUY). Une ponction atlo-occipitale montre 4 lymphocytes, 0 gr. 25 d'albumine, 7 gr. de chlorures, 4 BK par champ microscopique dans le culot de centrifugation. Un contrôle est effectué 4 jours après et montre dans le L.C.R. (atlo-occipitale) : 45 lymphocytes, 0 gr. 30 d'albumine, 6 gr. 88 de chlorures. 0 gr. 20 de glucose, et 2 BK en moyenne par champ microscopique à l'examen du culot de centrifugation. Un traitement immédiat intra-rachidien est institué par voie atlo-occipitale (injection de 0 gr. 05 de streptomycine chaque jour). Onze jours après la première ponction apparaissent : tension de la fontanelle, raideur de la nuque, signe de Lesage; la torpeur s'accentue. Le même jour, le L.C.R. montre 8 lymphocytes, 0 gr. 30 d'albumine, 7 gr. 35 de chlorures, 0 gr. 15 de glucose. Pas de BK à l'examen direct. Deux jours après : tableau de méningite tuberculeuse à forme somnolente, hydrocéphalie naissante. Une ponction orbitaire ramène un demi-centimètre cube de L.C.R. xanthochromique provenant de la citerne opto-chiasmatique, dans lequel on met en évidence (sous toutes réserves) : 25 cell., 2 gr. 10 d'albumine (les BK n'ont pu être recherchés). Le malade succombe dans un tableau d'hydrocéphalie. Pour des raisons privées l'autopsie n'a pu être faite.

Obs. II. — La... Gérard. 15 ans (Malade du Docteur Gayral). Hospitalisé en juin 1948 pour syndrome méningé comportant céphalée, fièvre à 39°, légère raideur de la nuque et contractures. Fond d'œil normal. Mais granulations d'Isambert au pharynx et sur le voile. La P.L., à notre surprise, révèle un L.C.R. contenant : cell. 0,5 (lymphocytes), album. 0 gr. 15, chlorures 6 gr. 45 ; pas de B.K. à l'examen direct. Ce liquide est inoculé au cobaye ; l'inoculation a été positive sans aucun doute, car il existait chez l'animal une importante tuberculisation du péritoine, du foie, de la rate et des ganglions mésentériques. La coupe des ganglions a révélé des lésions caséeuses, et du type folliculaire. L'examen direct des coupes, après coloration au Ziehl a révélé l'indiscutable présence de B.K. (Professeur Riser). Devant l'abaissement de la chlorurachie et la présence de B.K. dans le liquide, on peut admettre, conjointement avec les signes cliniques, la réalité d'une méningite tuberculeuse sans modification du taux cellulaire et de l'albumine, donc très probablement à l'extrême début. Cependant cuti-réaction et I.D.R. au millième sont négatives ; I.D.R. au centième positive. Ce début est accompagné de signes de diffusion hématogène : granulations d'Isembert, qui disparaîtront après 4 jours

de traitement par la streptomycine, et présence à la radio pulmonaire d'images infiltratives diffuses avec un gros nodule préhilaire à droite. Le 7 juin apparait une diarrhée profuse (hémoculture et sérodiagnostic pour la recherche des affections typhiques et para-typhiques sont négatives). Le 17 juin, disparition des signes digestifs ; la température reste entre 39° et 40° ; dans le L.C.R. : 127 polynucléaires, 3 lymphocytes, 0 gr. 20 d'albumine. Le 20 juin, douleur dans le membre inférieur gauche, limitation douloureuse des mouvements de la hanche, puis apparition d'une phlébite; immobilisation en gouttière.

Le 26 juillet, conjonctive phlycténulaire à l'œil gauche, apparition de vomissements; reprise du traitement intra-rachidien par la streptomycine. Le 2 août, L.C.R. : cell. 0,2, album. 0 gr 20, chlorures 7 gr. 20; arrêt du traitement intra-rachidien. L'état général reste stationnaire jusqu'au 6 septembre où s'installe un épisode confusionnel qui dure 2 jours. Nouvelle série d'injections intra-rachidiennes de streptomycine. La température baisse. On constate une reprise de l'état général, l'ascension de la courbe de poids est régulière. Le 23 octobre, vitesse de sédimentation normale, apparence de la guérison. Arrêt de tout traitement. Le 16 novembre 1948 une ponction atlo-occipitale de contrôle montre : cell. 1.2, album. 0 gr. 25, chlorures, 7 gr. 18; sucres 0 gr. 70. Malade revu au mois de janvier 1950 en parfaite santé. On n'a pas pratiqué de nouvel examen du L. C. R.

Commentaires : On peut objecter qu'il ne se serait agi peut-être que d'un épisode méningé spontanément curable chez un tuberculeux. Cependant le syndrome méningé clinique a commandé le traitement et celui-ci ne pouvait être plus précocement institué. Le fait remarquable est la présence de B.K. dans le L.C.R. dès le début de la maladie, sans altération de la cytologie et de l'albuminose.

Des faits analogues ont été signalés par Bonin, en 1927, et récemment par Shennah, J. M. Russel et Patrick Mac-Arthur (*Lancet*, 14 janvier 1950) ; ces derniers auteurs ont trouvé du B.K. à la culture et par inoculation au cobaye dans un L.C.R. normal par ailleurs (y compris chlorures et sucres) chez un malade atteint de miliaire pulmonaire avec syndrome méningé discret.

Des observations comme celles des auteurs anglais et comme celle que nous rapportons ci-dessus, renouvellent le problème passionnant des méningites tuberculeuses curables, cadre dans lequels, peut-être, pourraient rentrer aujourd'hui les épisodes méningés accompagnant le début de certaines tuberculoses hématogènes cliniquement confirmées.

Il y a certainement des degrés dans l'importance de la diffusion hématogène tuberculeuse, et, en l'absence de termes plus précis, une question de « réceptivité viscérale et séreuse » qui se montre inégale d'un tuberculeux à l'autre. Il est

difficile de s'en faire une idée exacte. Mais devant de tels faits notre attitude pratique sera ferme : un L.C.R. avec un taux normal des cellules, de l'albumine et des constituants chimiques ne saurait être considéré comme un liquide normal sans une preuve bactériologique, si l'on doute cliniquement de la méningite tuberculeuse. L'inoculation au cobaye est alors nécessaire. Si la présence du B.K. ne doit se révéler qu'à l'inoculation au cobaye, il est prudent d'instituer un traitement intrarachidien au moindre doute clinique. Surtout si des signes ophtalmoscopiques viennent renforcer la crainte d'une atteinte cérébro-méningée.

Nos conclusions sur ce point particulier du diagnostic seront les suivantes :

a) La recherche de la méningite tuberculeuse au stade humoral préclinique est capitale devant toute tuberculose hématogène cliniquement confirmée. L'habituelle innocuité de la P.L. est démontrée. Dans la majorité des cas le syndrome liquidien est dès le début d'interprétation facile et évocateur de méningite, rarement il offre plus de difficulté parce que le L.C.R. est peu altéré.

b) La constatation de B.K. dans le L.C.R. (en l'absence de modification de celui-ci) au cours de poussées hématogènes de la tuberculose, soulève le difficile problème des épisodes méningés curables chez les tuberculeux, mais montre que le B.K. pourrait être l'élément anormal le plus précocement observé dans le L.C.R. au cours des méningites tuberculeuses.

Quoi qu'il en soit, même si l'institution très précoce du traitement général et rachidien par la streptomycine ne peut toujours enrayer l'évolution mortelle de la méningite tuberculeuse, le traitement trop tardif s'avère incapable de juguler la maladie et l'on assiste au déroulement du tableau chronique d'une méningo-diencéphalite.

Le cas de F... Dolorès, plusieurs fois cité dans ce travail, en est un exemple : arrivée en coma, la malade a vécu 3 mois, sans signes de rémission de sa méningite; atteinte diencéphalique, cachexie, dilatation ventriculaire en étaient les grandes caractéristiques.

2° On pouvait se demander si *la forme miliaire* de la tuberculose n'était pas un facteur prédisposant à la méningo-diencéphalite chronique et, finalement, mortelle.

La plupart des auteurs ne l'admettent guère. M. Sédallian écrit : « La coexistence ou non d'une miliaire, l'ancienneté ou la proximité de l'invasion tuberculeuse primitive ne

paraissent pas intervenir ». Si l'on ne considère que la coexistence ou non d'une miliaire pulmonaire, les résultats sont en effet variables en ce qui concerne la gravité de la méningite, son type évolutif et le devenir des malades. Mais si l'on divise les malades en deux lots : 1er lot : *ceux qui ont présenté des signes cliniques de diffusion hématogène* (miliaire pulmonaire, granulations ou tubercules choroïdiens, maladie d'Isambert, méningite secondaire chez un tuberculeux avéré, porteur de lésions pulmonaires ou extra-pulmonaires). — 2ème lot : *ceux qui n'ont présenté aucun signe clinique de diffusion sanguine* et chez lesquels on ne relevait aucun antécédent tuberculeux autre que la primo-infection : *(leur méningite était en apparence primitive);* alors on se rend compte de la gravité toute particulière des méningites du premier lot.

Parmi nos 50 malades, 8 seulement constituaient le 2ème lot (l'étiologie a été prouvée dans les 8 cas). Tous sont en état de guérison apparente et actuellement sans traitement, six depuis 16 mois, deux depuis 9 mois. Tous les autres malades, c'est-à-dire 42 appartenaient à des titres divers au 1er lot. Quatre d'entre eux seulement ont à l'heure actuelle un L.C.R. normal. Deux ont abandonné le traitement depuis 16 mois, les deux autres depuis 5 mois. Il reste donc 38 malades qui sont morts.

En ce qui concerne les guérisons, le bilan s'établit donc ainsi : 9,5% du 1er groupe et 100% du 2ème groupe. Ceci se passe de commentaires; la seule critique qui nous paraît pouvoir être apportée, c'est que ces statistiques portent sur un nombre restreint d'observations. Assurément, ceci demanderait une confirmation dans l'étude statistique d'un nombre plus considérable de méningites.

C'est donc sous cette réserve que nous croyons pouvoir affirmer que la méningite en apparence primitive est une bonne forme thérapeutique (à la condition d'être traitée précocement) et doit être exclue des facteurs prédisposants à une méningo-diencéphalite chronique.

En ce qui concerne les 38 décès, on enregistre 10 cas de méningite tuberculeuse tardivement apparue au cours d'une miliaire pulmonaire traitée; tous les 10 ont présenté une méningite résistante au traitement, évoluant comme la méningo-encéphalite diffuse classique. Les 28 autres malades ont présenté une évolution variable primitivement chronique (9 cas) ou secondairement mortelle après régression et rechutes ou plutôt poussées évolutives malgré le traitement (19 cas).

On peut donc supposer que la méningite secondaire aux miliaires traitées, apparue sous streptomycine, aurait une tendance à résister au traitement et à évoluer sur le mode aigu comme des méningo-encéphalites avant la découverte de l'antibiotique. Cela représente 100% de morts. Cette gravité toute particulière se retrouve dans les statistiques d'autres auteurs.

J. Fouquet, Heinemann, Meyer et Hennequet *(Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 8 avril 1949), relèvent sur 147 cas, 9 méningites secondaires à une miliaire : 9 morts (100%). Etienne Bernard et ses collaborateurs *(Semaine des Hôpitaux de Paris*, 30 juin 1949) mentionnent 7 méningites apparues après arrêt du traitement : 6 morts (85%), et 9 méningites tuberculeuses apparues *au cours* du traitement : 9 morts (100%).

Les 28 malades ayant présenté une méningo-diencéphalite *ne nous permettent pas d'affirmer* que la diffusion hématogène tuberculeuse, la coexistence de lésions miliaires pulmonaires favorisent l'apparition d'une méningite chronique cachectisante primitivement évolutive.

3° *L'âge du malade et peut-être une notion de terrain* semblent être par contre des facteurs prédisposants. C'est ici qu'il importe de souligner *la gravité toute particulière de la méningite du nourrisson.*

Cette gravité est telle que, dans la clinique médicale infantile de notre Maître le Professeur Sorel, nous n'avons jamais observé de guérison stable pour les sujets âgés de moins de 3 ans. Il y a semble-t-il, plusieurs raisons à cela :

— D'une part, la prédominance à la base de la méningite de l'enfant admise depuis longtemps par les classiques:

— la fragilité spéciale du diencéphale chez le jeune enfant, sa particulière sensibilité aux toxi-infections; la méningite tuberculeuse revêt assez souvent une forme sommolente précoce, avant toute hydrocéphalie;

— d'autre part, la gravité des tuberculoses évolutives du nourrisson, la fréquence du type miliaire ou infiltratif diffus des lésions pulmonaires, le cadre anergique dans lequel apparaît souvent la méningite.

Dans ces conditions, la méningite tuberculeuse trouve un terrain particulier favorisant la chronicité, mais l'atteinte diencéphalique y est toujours plus importante, plus précoce que chez l'adulte. Par ailleurs le tableau est très comparable : amaigrissement extrême, déshydratation, fièvre désarticulée;

peu de rémission sensible dans l'évolution qui peut être aussi longue que chez l'adulte. Le syndrome humoral est persistant, les chlorures du L.C.R. et la glycorachie restent abaissés.

Les lésions méningées affectent avec prédilection le type puriforme, cloisonné, pseudo-kystique, au niveau des lacs de la base, de la citerne opto-chiasmatique à la citerne pédonculaire. La convexité est peu touchée, les granulations y sont absentes ou discrètes. L'hydrocéphalie y est fréquente après 2 à 3 mois de survie, les altérations diencéphaliques sont considérables. Il s'agit bien d'une méningo-diencéphalite.

Le début de la méningite est souvent torpide et le diagnostic en est malaisé; la cuti-réaction est fréquemment négative et il faut l'intra-dermo-réaction de Mantoux au 1/100° pour mettre en évidence une allergie tuberculinique.

II. — La méningo-diencéphalite chronique secondairement évolutive

Elle survient après une phase prolongée de régression clinique et humorale à l'occasion d'une poussée évolutive (rechute) mal jugulée par la streptomycine.

Elle peut être favorisée par un arrêt précoce du traitement ou un traitement discontinu. Son tableau ne diffère guère de celui de la méningite chronique primitivement évolutive que par une note de distension ventriculaire et d'hypertension crânienne. Elle constitue un mode de terminaison plus ou moins tardive des méningites d'abord régressées sous l'effet du traitement. Nous en donnerons des exemples dans le chapitre suivant.

CHAPITRE II

La méningite régressée sous streptomycine

Certaines méningites tuberculeuses survenant dans la deuxième enfance ou chez l'adulte, subissent une notable régression clinique. Après une phase aiguë, durant 15 jours à 3 semaines (parfois moins de 15 jours), les principaux symptômes fonctionnels s'amendent rapidement et l'on assiste à l'atténuation des céphalées, à la disparition des vomissements, à la disparition des troubles psychiques, à la baisse de la température. Celle-ci n'a pas l'aspect d'une fièvre désarticulée et, de 39° à 40°, elle tombe à 38° et s'y maintient avec quelques oscillations *régulières*.

Le malade est entré dans le stade de subchronicité fébrile, tandis que sa courbe de poids se stabilise ou remonte légèrement. Vers le 2ème mois de la maladie il peut se lever quelques heures dans la journée; son état ne paraît plus alarmant. Aucune raideur ne persiste, le signe de Kernig a disparu, la céphalée est parfois totalement apaisée. Une paralysie oculaire a pu régresser complètement.

L'apparence clinique est celle d'une guérison, mais le devenir des malades est incertain. En effet, la méningite humorale persiste à bas bruit. Le L.C.R. est, malgré tout, moins troublé qu'au début, les chlorures et les sucres retournent progressivement à un taux normal, atteint en moyenne vers le 3ème mois, ce qui permet l'abandon de la voie rachidienne d'administration de l'antibiotique. Cytose et albuminose restent augmentées environ jusqu'au 9ème mois; leur taux subit des fluctuations qui sont indépendantes de toute modification clinique apparente.

Pendant toute cette période (de 9 mois au moins) il est très difficile de faire un pronostic. Certains malades rechutent et meurent. La mort survient dans deux conditions :

1° Un syndrome de méningo-encéphalite diffuse, résistant au traitement ; c'est une *rechute véritable* que M. Etienne Bernard appelle « récidive ». A l'autopsie on trouve une méningite caséeuse de la base organisée, pseudo-kystique, recouverte d'exsudats ; à la convexité, le long des sillons, s'observe une arachnoïde lactescente et l'existence de granulations. On trouve côte à côte lésions anciennes et lésions jeunes de création nouvelle. Certains de ces malades en phase prolongée d'apyrexie complète avec un état général tout à fait satisfaisant, conservent encore dans leur L.C.R. 10 ou 20 lymphocytes et 0 gr. 40 à 0 gr. 60 d'albumine sans qu'aucun symptôme ne révèle cet état méningé.

Passé le délai des 9 mois et surtout si le traitement a été interrompu, la poussée évolutive est à redouter.

Les symptômes sont toujours nets, et dominés par deux faits : la baisse du glucose rachidien et la reprise de la fièvre.

Souvent la rechute humorale n'est pas reconnue et c'est une élévation progressive de la température qui l'annonce. Il faut toujours se méfier d'une élévation thermique chez un méningitique en apparence guéri et cela commande le dosage du sucre dans le L.C.R. S'il est abaissé, l'on est sûr de la rechute et un traitement intra-rachidien doit être institué à nouveau *immédiatement*, car il y a des journées précieuses pour le traitement qu'il faut savoir ne pas perdre. Ce n'est, en effet, que plusieurs jours après l'élévation de la température et la rechute humorale qu'apparaissent céphalées permanentes, vomissements, raideur de la nuque, et parfois quelques signes neurologiques du type comitial ou témoignant d'une atteinte corticale. Il s'agit bien d'une rechute de la méningite et d'une nouvelle diffusion des lésions tuberculeuses à l'ensemble des méninges et à l'encéphale. Ceci vraisemblablement à partir d'un foyer méningé persistant ; car, dans la plupart des cas, il est impossible de mettre en évidence une nouvelle diffusion hématogène de la tuberculose, une nouvelle poussée au niveau des foyers extra-méningés, s'il y en a, une nouvelle efflorescence de tubercules choroïdiens. Est-ce par voie liquidienne que se fait cette diffusion ? On est tenté de le supposer, sans en apporter de preuves formelles. Cependant le B.K. a été retrouvé dans le L.C.R. au moment de la rechute ; M. Etienne Bernard nous enseigne qu'il est le plus souvent resté sensible à la streptomycine. Nous n'avons pas

eu l'occasion d'étudier la streptomyco-résistance du germe en ce qui concerne nos malades.

Ces faits nous conduisent à penser qu'un traitement par la streptomycine ne doit pas être abandonné (sauf pour des raisons toxiques graves) en période d'apyrexie tant que le L.C.R. n'est pas *rigoureusement* normal. M. Debré et ses collaborateurs, ont montré que l'on pouvait et que l'on devait obtenir un L.C.R. absolument normal. Certains de nos malades guéris montrent également qu'il peut en être ainsi. La continuité thérapeutique nous paraît être à l'heure actuelle la seule conduite à tenir à l'égard du malade.

2° Un syndrome de méningo-diencéphalite peut apparaître tardivement dans ces formes de méningites régressées. Il réalise ce que l'on peut appeler une méningo-diencéphalite *secondairement évolutive*, et se traduit le plus souvent par une rechute liquidienne, avec persistance et accentuation de la baisse des chlorures, élévation de l'albumine et, au début tout au moins, augmentation des lymphocytes et baisse du glucose. Malgré la streptomycine, l'évolution se fait sur le mode chronique et cachectisant. Il s'agit le plus souvent d'un malade dont le F.O. n'est jamais redevenu normal. Il existait un flou papillaire léger qui n'a vraiment jamais régressé. Ayant observé la régression complète des altérations papillaires chez nos malades actuellement guéris, nous croyons volontiers que leur persistance est un signe de mauvais augure. Il est difficile de dire si chez de tels malades ce « subœdème » de la papille traduit seulement une périnévrite ou une opto-chiasmatite tuberculeuse. Par contre, il est prouvé que ces sujets sont porteurs d'une dilatation ventriculaire, mais chez eux la véritable stase papillaire est tardive et souvent absente.

La dilatation ventriculaire progressivement constituée à bas bruit et d'abord tolérée, nous paraît conditionner à la fois certains symptômes et l'évolution de cette rechute. Les manifestations diencéphaliques, le pseudo-tuphos du malade, son aspect figé, son indifférence, son mutisme spécial sont probablement liés à une souffrance du 3ème ventricule qui participe au même titre que les ventricules latéraux au syndrome d'hydrocéphalie communicante, sans préjuger des lésions spécifiques des noyaux eux-mêmes. L'évolution humorale et clinique apparaît liée à cet état ventriculaire en ce sens que l'on a observé un rapide retour à la normale du glucose, une atténuation de la lymphocytose, mais une persistance de l'albuminose et de l'hypochlorurachie. Il est possible

que l'augmentation du taux d'albumine soit alors le témoin de l'hydrocéphalie et que la baisse des chlorures rachidiens et de la chlorémie soit sous la dépendance d'une souffrance diencéphalique. Les ponctions de L.C.R. sont ordinairement mal supportées déterminant de la fièvre, des vomissements, des céphalées, parfois un épisode comateux transitoire. La trépano-ponction ventriculaire est également choquante et entraîne des perturbations importantes de la température et des fonctions de vigilance du malade. Des brassages du L.C.R. avec la streptomycine par voie atlo-occipitale aboutissent au même résultat.

La conduite thérapeutique est ici délicate; nous n'avons aucune opinion précise à ce sujet, sinon que dans la grande majorité des cas on peut admettre, devant ce syndrome, que la partie est perdue. En effet, ou bien le malade sombre dans une cachexie avancée et le coma, ou bien une H.T.C. se confirme tardivement, une stase véritable apparaît au F.O. et le malade meurt dans une crise d'engagement. Chez ces sujets, morts dans ces conditions avec ces symptômes diencéphaliques et du fait de l'hydrocéphalie et d'un engagement, on retrouve la lésion tuberculeuse caractéristique de la méningo-diencéphalite : la base est le siège d'une arachnoïdite puriforme, la convexité est indemne de lésions spécifiques. En voici un exemple concret dans le protocole anatomique et le résumé d'observation suivants :

Obs. I. — Lac..., 28 ans, tuberculeux cavitaire, présente une méningite tuberculeuse apparue après thoracoplastie. L'état est d'emblée grave le F. O. est le siège d'un œdème papillaire. On pratique dans les 15 jours une trépano-ponction ventriculaire pour introduire la streptomycine dans les ventricules. Aggravation immédiate, coma, dérèglement thermique. En 15 jours, les choses rentrent dans l'ordre et le traitement est poursuivi par voie atlo-occipitale et ventriculaire. Nouvelle aggravation, la famille reprend le malade et le traitement est poursuivi à domicile par voie générale. L'état s'améliore aussitôt disparition des céphalées et des vomissements, stabilisation du poids. Au 6e mois de la maladie, reprise des signes fonctionnels, nouvelle poussée évolutive, les chlorures s'abaissent progressivement, l'amaigrissement s'accentue, le malade prend le « masque diencéphalique ». Au F.O. papilles floues, mais œdème peu accentué, discret exsudat péripapillaire à gauche. Quelques fibres amyélines qui ne sauraient être confondues avec un exsudat. Pas de stase importante. Malgré la reprise du traitement rachidien la cachexie s'accentue, aucune tendance à l'amélioration du L.C.R., la température et le pouls sont instables. Un mois après le malade meurt sous nos yeux dans une crise postérieure de Jackson. A l'autopsie : l'incision de la dure mère le long

du sinus longitudinal supérieur ne laisse sourdre aucune trace de L.C.R. La convexité est globalement œdématiée, les circonvolutions aplaties, aucune arachnoïdite, aucune granulation. Les amygdales cérébelleuses sont nettement engagées dans le trou occipital, qu'il est difficile de bien dégager. Le bulbe est comprimé, entouré d'une arachnoïdite exsudative importante, sans granulations visibles à l'œil nu. Toute la fosse cérébelleuse au-dessous de la tente est exempte de L.C.R. Dès que la moelle cervicale est sectionnée, le L.C.R. spinal s'écoule par le trou occipital. A la base, le cerveau repose sur une arachnoïdite épaissie, caséeuse, puriforme au niveau des lacs optochiasmatiques et de la citerne interpédonculaire. Les ventricules cérébraux sont fortement dilatés.

Ceci est l'exemple d'un syndrome de méningo-diencéphalite avec hydrocéphalie qui s'est manifesté secondairement après 5 mois de régression incomplète. Ici le F.O. était resté altéré, mais on notera l'absence de stase véritable, malgré l'importante distension des ventricules.

Voici deux observations dans lesquelles la régression transitoire est encore plus nette et qui montrent l'altération progressive du L.C.R. portant surtout sur l'albumine et les chlorures :

Obs. II. — S.P. Jeanne, 25 ans. Méningite apparaissant deux ans après la découverte d'une tuberculose cavitaire pulmonaire bilatérale et traitée par collapsothérapie. Début par asthénie. Céphalées, douleurs rachidiennes, état subfébrile à 38°, vomissements, somnolence apparaisent au 11e jour, sans être accompagnés de raideur et le signe de Kernig est absent. C'est la P. L. qui fait le diagnostic : 370 cell. (80% de lymphocytes). 0 gr. 30 d'albumine, 6 gr. 87 de chlorures.

A l'entrée au service (6 mai 1948) la malade se présente avec des céphalées temporales droites, surtout nocturnes. Elle ne vomit plus depuis quelques jours, mais l'anorexie persiste; la somnolence s'est attenuée, la lucidité est complète, la température est à 39°, le pouls dissocié à 64, la respiration est régulière, pas de raideur de la nuque ni de signe de Brudzinski, ni de signe de Kernig (cependant difficulté de s'asseoir sans plier les jambes); ni convulsions, ni déficit moteur. Réflexes rotuliens diminués, pas de signes pyramidaux. Ni hyperesthésie cutanée, ni douleur spontanée, mais sensation passagère de main engourdie, existant d'ailleurs avant sa maladie. Elle a eu deux fois, pendant quelques instants, la vue trouble avec restriction du champ visuel; photophobie; actuellement, pas de douleur à la pression des globes. Intégrité des IIe, IVe, Ve, VIe paires; pas d'inégalité pupillaire. Pas de constipation; anorexie, langue saburrale. Règles perturbées, mictions normales.

Une ponction atlo-occipitale montre le 6 mai : lympho 41.6, poly 200; chlorures 6 gr. 45, albumine 0 gr. 55.

Un traitement de Cocchi est entrepris le 6 mai 1948 : streptomycine I.M. 2 gr. par jour. I.R. 5 cg en 3 atlo-occipitales (8 jours);

sulfone I.V. 4 gr. par jour (18 jours); vitamine A, 100.000 unités tous les 2 jours; vitamine D (1 fois par semaine).

Evolution de la maladie sous le traitement de Cocchi : du 6 au 20 mai 1948 : Céphalées, vomissemnets disparaissent progressivement; aucune raideur de la nuque, aucun nouveau signe neurologique.

La température primitivement à 39° descend progressivement aux alentours de 37°5. Le pouls, primitivement à 64, s'accélère et reste aux alentours de 90.

Les atlo-occipitales successives témoignent de l'amélioration sous l'effet du traitement: 5 mai : lympho 32,8, poly 208, alb. 0 gr. 70, chlorures 5 gr. 95.

9 mai : lympho 41,6, poly 200, alb. 0.55, chlorures 6.45.

15 mai : chlorures 6.85. 18 mai : chlorures 6.75. 21 mai : chlorures 7.02.

Du 21 mai au 6 juin (streptomycine seulement par voie intra-musculaire). on constate une amélioration de l'état général (forces, appétit); il n'apparaît aucun signe neurologique nouveau. Température autour de 37°-37°5, le pouls reste entre 90 et 100. Les atlo-occipitales montrent le 9 juin : lympho 9, poly 4,7, album. 0 gr. 30. chlorures 7 gr. 15.

Le 19 juin : lympho 22.8, poly 7,4, alb. 0.30, chlorures 7.02.

La malade sort. Tous les 8 jours on pratique une atlo-occipitale de contrôle et l'on voit :

Le 29 juin : lympho 17.4; poly 10,7, alb. 0.40, chlorures 6.70; le 7 juillet : lympho 36, poly 57.6, alb. 0.5, chlorures 6.70 Pendant son séjour chez elle (3 semaines) : état général satisfaisant, gain de 1 kg. aucun vomissement. pas de céphalées, pas d'insomnie, sensation d'instabilité dans la position debout sans tendance à la chute.

Mais devant l'altération progressive de la formule du L.C.R. la malade rentre pour une nouvelle cure (12 juillet).

A l'entrée on fait ,après injection d'air, un prélèvement de liquide, et l'on voit : le 12 juillet : lympho 77, poly 10; alb. 0,90; le 15 juillet : lympho 156, poly 13,6, alb. 0,90, chlorures 6,90.

Le 19 juillet : arrêt de la streptomycine par voie rachidienne. Le 24 juillet : arrêt complet du traitement.

Le 30 juillet : poly 20,4, lympho 25,6, alb. 0,65, chlorures 7,05. Le 12 août (atlo) : poly 4,8, lympho 32, alb. 0,65, chlorures 6,90.

La température se maintient autour de 37° et, depuis, l'état général se maintient satisfaisant : le 17 août : poids 38 kg 800 et le 24 août (atlo) : poly 6, lympho 38. albumine, 0.70. chlorures 6 gr. 85, poids 39 kg. 200.

Le 25 août, apparition de céphalées et de vomissements; la température s'élève le matin; on constate le 28 août que les troubles augmentent peu à peu : violentes céphalées dans la nuit, la température est autour de 38°. On reprend le traitement jusqu'au 9 septembre 1948 puis on cesse sulfone et streptomycine I.R. Quelques céphalées et quelques vomissements persistent, mais la température descend progressivement à 37°. Le 9 septembre on trouve par atlo : lympho 24, poly 76,2, alb. 0,70, chlorures 6,95.

Le 24 septembre, une atlo pour vérification montre : pression couchée + 10 — liquide clair — poly 99.2, lympho 27.2 album. 0 gr. 70, chlorures 7.30.

Le 8 octobre (atlo) : pas de pression et liquide clair — poly 13.8, lympho 23.4, album. 0 gr. 20, chlorures 6.72. Le 23 octobre (atlo) : pression à 0, poly 26,4, lympho 36, album. 0 gr. 80, chlorures 7 gr. Mais persistance de petites céphalées, seulement gênantes. Température normale. On reprend cependant le traitement le 24 octobre 1948. Peu à peu on voit apparaître des altérations du F.O. : 29 octobre : très léger œdème papillaire surtout à D. 12 novembre : papilles à bords légèrement flous (surtout côté D). 25 novembre : papilles à bords flous surtout à D. (Dr GARIPUY).

Le 24 novembre (atlo) : lympho 32.8, poly 88, chlorures 6.95. Le 29 novembre : lympho 56, poly 24.8, album. 1.30, glucoses 0.30, chlorures 6,90. Le 15 décembre : lympho 32, poly 20,8, album. 1 gr. 30, chlorures 6 gr. 95. Le 28 décembre : album. 1.10, glucose 0.60, chlorure 6,85. Le 9 janvier 1949 : lympho 30, poly 65, alb. 1,50, chlor. 6,55.

Reprise par la famille en état comateux le 25 janvier 1949, elle meurt quelques jours après.

Obs. III. — B... Jacques. Antécédents : pleurésie séro-fibrineuse en 1941, épididymite tuberculeuse apparue en 1943.

Traité à Font-Romeu en 1947 le malade reprend son travail dans un sanatorium.

Le 5 avril 1948 : méningite tuberculeuse. Le début a été le suivant : céphalées diffuses. température, sciatique gauche, très discrète raideur de la nuque.

Le 11 avril ,la P.L. montre un L.C.R. hypertendu, clair, contenant 31 lymphocytes, 0 gr. 55 d'albumine, 6 gr. 43 de chlorures.

Mis à la streptomycine. la sciatique disparaît le 19 avril.

On pratique le traitement de Cocchi (streptomycine, sulfone, vitamine A). En 10 jours, disparition des signes fonctionnels, une diplopie apparue les jours précédents régresse complètement, la température se fixe au-dessous de 38°. Arrêt du traitement le 12 juin. On surveille le L.C.R. voici les résultats :

9 juin : chlorures 7.02, album. 0 gr. 35, cell. 6.4; 15 juin : chlorures 7.20, album. 0 gr. 30, cell. 15; 20 juin : chlorures 7.12, album. 0 gr. 30, cell. 7.2.

Le 10 juillet reprise des céphalées, la température remonte à 38. Reprise du traitement.

20 juillet : chlorures 6,85, album. 0,55, cell. 117; 26 juillet : chlorures 7.12, album. 0.70, cell. 57; 3 août : chlorures 6.98, album. 0.70, cell. 31; 17 août : chlorures 6.16, album. 1.60, cell. 110.

L'état général est très grave, pâleur, confusion mentale, grand amaigrissement. La mort survient quelques jours après.

On trouvera un autre exemple des modifications du L.C.R. en particulier de l'albuminose, chez un malade dont l'évolution de la méningite tuberculeuse fut encore de plus longue durée au paragraphe « cytose et albuminose » (Cf. Obs. V... Lucien, 20 ans).

CHAPITRE III

Déductions thérapeutiques et pronostiques

Nous sommes au début de l'ère thérapeutique de la méningite tuberculeuse.

Les techniques d'introduction de l'antibiotique, les modalités du traitement ont été, pour la plupart des auteurs, affaire d'empirisme. Cependant les recherches poursuivies activement dans tous les centres de streptomycinothérapie en France et à l'étranger ont permis d'établir solidement certains faits :

La nécessité d'un *traitement mixte* au début, par voie générale et par voie sous-arachnoïdienne.

L'importance d'un *traitement continu* par voie générale d'au moins 9 mois (Etienne BERNARD).

L'importance de l'*institution précoce* du traitement avant l'apparition des troubles de la conscience (DEBRÉ).

La précocité du traitement nous apparaît d'autant plus importante que nous avons souligné la gravité de l'atteinte diencéphalique et l'importance de la persistance de lésions caséeuses au niveau des méninges de la base cérébrale.

L'organisation des lésions méningées de la base, la diencéphalite, l'hydrocéphalie progressive, réalisant tardivement un syndrome du 3ème ventricule, nous semblent vraiment être le centre de la question et conditionner la gravité immédiate de la maladie ainsi que l'avenir du malade.

Nous ne pouvons formuler que des déductions thérapeutiques et non pas avancer des faits positifs résultant de notre expérience en matière de traitement. Cette expérience est encore insuffisante.

Nous croyons cependant que *c'est dans les premiers jours de la méningite que se joue la destinée du malade* et qu'il importe dans la mesure du possible d'éviter le cloisonnement des méninges de la base et de protéger les noyaux du diencéphale. Nous avons essayé de le faire par l'introduction de la streptomycine au niveau des lacs de la base, par *la voie sous-orbitaire de* BÉRIEL. De technique facile, la ponction orbitaire consiste à introduire un trocard mousse (ou à la rigueur une aiguille à ponction lombaire, sous le rebord orbitaire, un millimètre en dedans de son échanchure, à enfoncer le trocard à travers l'orbite selon un plan sagittal, en gardant toujours le contact osseux du plafond orbitaire. Lorsque le trocard a pris une position verticale, on est en face de la partie externe de la fente sphénoïdale; il suffit d'enfoncer de 1 cm. 5 au-delà de la fente dont on sent bien les bords, et très légèrement en dedans, pour atteindre les espaces sous-arachnoïdiens de la base. La pénétration accidentelle du trocard dans le lobe temporal, l'ecchymose orbitaire et palpébrale sont sans importance. La ponction est toujours bien tolérée pourvu qu'elle soit faite sous une anesthésie de base; un lavement au chloral une demi-heure avant est suffisant.

Nous n'avons encore qu'une expérience assez maigre de cette thérapeutique, il nous semble cependant que dans certains cas les malades en ont bénéficié. L'administration de l'antibiotique au niveau des lacs de la base par cette voie facile et sans danger, nous paraît logique, à la condition d'être réalisée *dans les premiers jours de la méningite*, avant que les espaces sous-arachnoïdiens ne soient cloisonnés. Utilisée tardivement dans plusieurs cas, la ponction orbitaire ne nous a pas permis de ramener du L.C.R. Il est vraisemblable qu'à cette époque de la méningite les lacs de la base sont comblés par l'arachnoïdite et qu'il n'y a plus de L.C.R., car chez le sujet exempt de méningite on trouve du liquide à tout coup. Utilisée précocement, quand il existe encore un courant liquidien à ce niveau, elle permet de réaliser une concentration plus grande de streptomycine au siège des lésions les plus importantes, et, à partir des citernes périchiasmatiques, au niveau du courant sylvien.

La ponction orbitaire en outre, présente un autre avantage : celui de *pouvoir établir l'existence d'un cloisonnement de la base* ou de vérifier la liberté de circulation du L.C.R. dans cette direction, à partir de la grande citerne cérébelleuse.

Nous avons pu de façon très simple nous rendre compte à plusieurs reprises de la perméabilité des lacs de la base en

injectant par voie atlo-occipitale 1 cc de phénol-sulfone-phtaléine; le colorant a été retrouvé par ponction orbitaire dans les minutes qui suivaient son injection.

Chez d'autres malades, par contre, la ponction orbitaire a ramené quelques centimètres-cubes de liquide xanthochromique; dans ce cas l'épreuve à la phénol-sulfone-phtaléine s'est révélée négative et le diagnostic du cloisonnement a pu ainsi être établi. Il est logique d'admettre que lorsqu'un cloisonnement a été démontré il est utile d'adjoindre à la voie atlo-occipitale la voie orbitaire.

D'une manière générale la voie atlo-occipitale nous paraît préférable à la voie lombaire parce que la streptomycine est ainsi apportée dans un carrefour des voies de circulation du liquide céphalo-rachidien.

Nous ne voulons pas apporter de conclusion en ce qui concerne la valeur de telle ou telle méthode de traitement. Ceci pour deux raisons; d'abord parce que nos malades ont été soumis à des traitements différents, les uns ayant bénéficié de la streptomycine seule, les autres des sulfones associées; ensuite parce que 50 cas traités n'autorisent guère à formuler une opinion de valeur.

Cependant nos résultats ne sont ni plus brillants, ni moins bons que ceux publiés par d'autres auteurs. Notre statistique s'établit ainsi (nous rappelons qu'elle comporte un nombre important de nourrissons, ce qui représente un ensemble de cas malheureux presque par définition) : sur 50 malades, 12 sont en état de guérison actuelle sans traitement; 8 ont abandonné la streptomycine depuis 16 mois, 2 depuis 9 mois, 2 depuis 4 mois. Cela fait donc 24% de guérisons apparentes, et 76% de mortalité; nous avons exclu de notre statistique les malades encore en traitement.

A ne considérer que le pourcentage des guérisons actuelles, voici à titre de comparaison deux autres statistiques :

A Toulouse en 1949, à l'occasion des Journées Médicales, notre Maître le Professeur Tapie a fait état des résultats suivants : 50 cas observés; 15 décès rapides, 35 transformés dont 9 décès tardifs et 11 guérisons actuelles; soit 48% de mortalité et 22% de guérisons.

A Paris en 1949, M. Etienne Bernard a publié dans la *Semaine des Hôpitaux* du 30 juin les résultats suivants : 100 cas observés en 1 an : 22% de guérisons apparentes et 78% de mortalité.

Les chiffres sont donc comparables et devant la diversité des méthodes thérapeutiques utilisées à cette époque, il

est vraisemblable que d'autres facteurs que les modalités de traitement entrent en jeu pour séparer les cas heureux des cas mortels.

En ce qui concerne notre technique de traitement, sa durée, les doses utilisées, voici le schéma auquel nous nous sommes arrêté, depuis bientôt 6 mois :

Traitement précoce d'emblée mixte par voie rachidienne et générale par la streptomycine seule (tout récemment nous venons de lui adjoindre le P.A.S.)

Une ponction atlo-occipitale par jour, précédée ou non d'une anesthésie de base au chloral et d'une injection sous-cutanée de sulfate d'atropine pour diminuer les vomissements consécutifs.

Les doses utiles intra-rachidiennes de streptomycine pour adultes sont 10 centigrammes pendant les 10 premiers jours, 5 centigrammes les jours suivants.

Par voie orbitaire, si elle est jugée utile, nous injectons actuellement 5 centigrammes de streptomycine, 6 à 8 heures après l'injection par voie atlo-occipitale (par exemple le soir).

Les injections sous-arachnoïdiennes sont pratiquées en diluant l'antibiotique dans 5 centimètres cubes au maximum de L.C.R. aspirés à la seringue, et en réinjectant le tout très lentement. *Nous évitons les brassages importants et les grosses soustractions de liquide,* qui ne nous ont pas donné satisfaction et qui sont ordinairement mal supportés.

Nous avons pour la répartition des injections et l'arrêt du traitement rachidien suivi les conseils donnés par le Professeur Tapie; dès que possible on espace les ponctions, ceci étant fonction de l'état général du malade, de sa température et de sa tolérance aux ponctions.

Nous avons fait en principe une ponction quotidienne pendant les 10 premiers jours du traitement, puis une ponction tous les 2 ou 3 jours, enfin une tous les 8 jours.

Pour l'arrêt du traitement rachidien, on attend que la courbe de la chlorurachie se soit suffisamment élevée et se maintienne après plusieurs examens entre 6 gr. 80 et 7 gr. pour mille.

Cette méthode basée sur la très grande expérience du Professeur Tapie nous a donné entière satisfaction et nous n'avons jamais eu à nous repentir de l'arrêt du traitement rachidien dans ces conditions. La durée du traitement rachidien a été en moyenne pour nos malades actuellement guéris de deux à trois mois.

Le traitement par voie générale a comporté pour tous nos

malades une injection de streptomycine intramusculaire toutes les 4 heures, réalisant une dose quotidienne de 2 gr. pour l'adulte, 1 gr. pour l'enfant. Nous avons tendance à l'heure actuelle à porter à 2 gr. 50 ou 3 gr. par jour la dose utile pour adultes, pendant les 8 à 10 premiers jours du traitement, en surveillant étroitement l'acuité auditive et les signes d'intolérance.

La durée du traitement général a été variable pour nos malades. Nous croyons *qu'un traitement discontinu est une erreur;* la continuité thérapeutique nous paraît essentielle. Les cas actuellement guéris ont été traités au minimum 9 mois, au maximum 12 mois *sans aucune interruption.* Pour certains d'entre eux nous avons poursuivi le traitement au-delà de l'obtention du liquide normal jusqu'au retour à la normale de la vitesse de sédimentation globulaire.

Nous avons rapporté notre méthode thérapeutique objectivement, sans la juger autrement que par les statistiques ci-dessus mentionnées; nous ne saurions prononcer un équitable jugement de valeur, car il nous est difficile d'expliquer par un défaut de technique seul, l'inefficience du traitement dans certains cas défavorables et parce que nous ne pouvons rien préjuger de la stabilité ultérieure de nos guérisons.

Au surplus il est plus facile d'expliquer la mort dans la méningite tuberculeuse que de donner une image exacte de sa guérison.

Nous allons voir maintenant quelle opinion on peut se faire de l'évolution générale des méningites bacillaires.

CHAPITRE IV

Tests d'évolutivité et de non évolutivité clinique de la méningite tuberculeuse

Entre la méningite chronique cachectisante, la méningite régressée mais non encore guérie, et la méningite en apparence guérie, la différence réside en fait dans une question d'évolutivité. Cependant ceci n'amoindrit en rien l'importance que l'on doit accorder à l'atteinte du diencéphale dans les méningites tuberculeuses.

Les tests de cette évolutivité seront représentés par l'ensemble des signes cliniques et humoraux qui rendent compte de la continuité de la maladie et par les modifications symptomatiques qui témoignent dans le temps de son aggravation ou de son atténuation.

Si pour le pronostic des méningites tuberculeuses il fallait accorder une hiérarchie à leurs symptômes, voici, à notre sens, ce qu'elle serait par ordre d'importance décroissante.

1° L'existence et la précocité d'apparition d'un syndrome d'atteinte diencéphalique qui est au prorata de la gravité et de l'évolutivité de la maladie; ce syndrome groupe :

les troubles de la fonction de vigilance;

la fièvre élevée et désarticulée;

les signes cliniques de déshydratation et d'amaigrissement.

2° La persistance et l'aggravation de l'hypochlorémie et de l'hypochlorurachie qui témoignent d'une continuité évolutive de la méningite.

3° La persistance d'un œdème papillaire au fond d'œil.

4° La persistance des perturbations du taux des lymphocytes et de l'albumine dans le L.C.R., et l'augmentation progressive, plusieurs fois contrôlée, de l'albuminose.

5° L'augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, qui reste le dernier test d'évolutivité.

Il nous paraît raisonnable d'admettre que l'existence de l'un quelconque de ces symptômes doit inciter à poursuivre le traitement par la streptomycine au moins par la voie générale.

Parmi les signes de mauvais pronostic nous retiendrons : Le coma précoce et les troubles de la vigilance, la cachexie précoce, la baisse importante du taux des chlorures, la persistance des altérations papillaires après 3 mois d'évolution.

A l'opposé on peut établir des tests de régression et d'évolutivité éteinte :

1° La disparition précoce des troubles psychiques;

2° La baisse et la régularisation de la température;

3° Le retour à la normale du taux des sucres et des chlorures dans le L.C.R.;

4° La régression *complète* des altérations papillaires;

5° L'obtention d'un L.C.R. *rigoureusement* normal;

6° Le retour à la normale de la vitesse de sédimentation globulaire.

Ces tests nous semblent pouvoir conditionner objectivement l'arrêt du traitement.

La guérison de la méningite tuberculeuse, dans la mesure où l'on peut dire qu'un tuberculeux est guéri, ne nous paraît pas signifier autre chose qu'une « extinction de l'évolutivité ». En effet, à notre connaissance, une seule vérification anatomique a été faite par M. Etienne Bernard concernant un ancien méningitique tuberculeux mort accidentellement. Il résulte de son protocole anatomique qu'aucune trace de lésions spécifiques n'a pu être retrouvée. Il est donc possible que dans quelques cas la guérison de la méningite tuberculeuse soit une guérison anatomique. Une telle observation est assurément capitale et présente un intérêt doctrinal majeur.

Cependant, on sait que par ailleurs des aggravations par poussées, des rechutes, des récidives, qui ne s'expliquent pas par une nouvelle dissémination hématogène cliniquement

décelable, conduisent à penser, à la suite de M. Sédallian et de ses collaborateurs, que la méningite tuberculeuse, dans la plupart des cas observés, par certaines de ses formes thérapeutiques, a pris rang parmi les manifestations chroniques de la tuberculose.

Si cette conception s'avère exacte la guérison demeure en pratique « absence d'évolutivité » ; et c'est pourquoi on ne peut parler que de « guérison actuelle » comme le fait notre Maître le Professeur Tapié, sans préjuger de l'avenir des méningitiques.

Conclusions générales

1) En raison du traitement par la streptomycine et de la prolongation de la vie des malades, les méningites tuberculeuses mortelles, malgré la thérapeutique, présentent à considérer une symptomatologie nouvelle et des lésions anatomiques particulières; ce sont des méningo-diencéphalites.

La lésion méningée essentielle réside à la base; le lac central est occupé par un bloc conjonctivo-purulent. La convexité est ordinairement peu touchée ou indemne.

L'atteinte parenchymateuse intéresse de manière exclusive ou très prédominante le diencéphale; l'opposition est saisissante entre les lésions du névraxe qui sont superficielles, n'atteignant que les enveloppes et peu de parenchyme, respectant pratiquement le bulbe, et, d'autre part, celles des principaux noyaux végétatifs du diencéphale placés dans la paroi du 3ème ventricule.

Ce sont les noyaux hypothalamiques antérieurs qui sont le plus touchés (80 à 100% du contingent cellulaire est détruit). Les noyaux juxta-mamillaires sont moins touchés, sauf le noyau de passage du tuber toujours profondément lésé.

Les corps mamillaires eux-mêmes sont toujours intéressés, en particulier lorsqu'il y a dilatation du 3ème ventricule associée à la diencéphalite. On n'observe pas de lésions du locus niger ni du noyau rouge.

La diencéphalite dégénérative paraît être l'élément essentiel de la méningite tuberculeuse, le seul capable d'expliquer les grands signes de la maladie et sa terminaison.

2) Sur le plan clinique, les méningo-diencéphalites répondent avant tout aux méningites chroniques cachectisantes évoluant en 1 à 5 mois.

Des signes cliniques rattachables à l'atteinte du diencéphale sont observés au cours de cette évolution : troubles de la régulation thermique, hypnique, thymique, cachexie, rigidité pseudo-parkinsonienne, coma précoce ou tardif, capable ou non de régression momentanée par des agents pharmacodynamiques.

Les signes humoraux essentiels consistent en une hypochlorurachie persistante avec hypochlorémie tout à fait notable et constamment présente, cependant que le rapport chloré méningo-plasmatique est variable. La glycorachie reste basse, sans perturbations de la glycémie; l'albuminose et la cytose sont variables.

3) Le syndrome clinique de méningo-diencéphalite peut être primitivement évolutif, ou secondairement évolutif après une phase de longue rémission clinique.

Cette rémission répond aux cas de « méningites tuberculeuses régressées », tardivement mortelles cependant malgré la streptomycine.

L'évolution secondaire clinique apparaît dans la plupart des cas liée à une rechute humorale de la méningite.

4) Les méningites chroniques et régressées se compliquent fréquemment de dilatation ventriculaire.

Celle-ci peut faire figure d'accident, d'apparition relativement brutale, s'accompagnant de signes importants d'hypertension crânienne; il s'agit alors d'une hydrocéphalie interne bloquée; cette éventualité est peu fréquente.

Le plus souvent il s'agit d'une dilatation ventriculaire progressive, passive, lentement constituée, équilibrée, donnant peu de signes d'H.T.C., qui semble conditionnée par un trouble de la résorption du L.C.R. et la présence des lésions méningées de la base.

La persistance d'un œdème papillaire au-delà de la période initiale de méningite active, sa transformation en stase papillaire véritable surtout, sont les meilleurs signes cliniques de cette hydrocéphalie communicante (en dehors des renseignements que pourrait éventuellement fournir la ventriculographie).

5) Diencéphalite, méningite humorale avec hypochlorurachie persistante, dilation ventriculaire, s'intriquent ordinairement dans le tableau de la méningo-diencéphalite tuberculeuse après plusieurs semaines ou plusieurs mois d'évolution.

La persistance d'une lésion caséiforme de la base, les des-

tructions des noyaux végétatifs diencéphaliques conditionnent l'évolutivité et la mort dans la méningite tuberculeuse. L'évolutivité peut se juger par quelques tests cliniques dont certains constituent des signes de mauvais pronostic.

6) A l'opposé « la guérison actuelle du méningitique » peut être considérée provisoirement comme une « extinction de l'évolutivité » sans préjuger d'une guérison anatomique (bien qu'un cas de guérison anatomique ait été récemment contrôlé par M. Et. BERNARD, ce qui est d'un intérêt doctrinal considérable).

7) Le cloisonnement des lacs de la base cérébrale ou la liberté de leurs communications avec la grande citerne cérébelleuse peuvent être mis en évidence par une épreuve utilisant la coloration du L.C.R. par la phénol-sulfone-phtaléine et la ponction orbitaire de BÉRIEL.

8) L'administration *précoce* de la streptomycine par voie orbitaire et atlo-occipitale est proposée pour tenter d'éviter le cloisonnement et l'organisation puriforme des lésions tuberculeuses des méninges de la base. Aucun résultat de cette méthode thérapeutique ne peut être donné à l'heure actuelle.

Le Président de la thèse :

RISER

Vu, le Doyen :

LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 25 Mars 1950

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université :

P. DOTTIN

Bibliographie

APPELBAUM et HALKIN. — Méningite tuberculeuse et tuberculose miliaire arrêtées par la streptomycine (Journal Amer. Méd. 20 septembre 1947).

BAGENSTOSS, ARCHIE, FELDMANN, HINSHAW et CORVIN'. — La streptomycine dans la tuberculose miliaire, son action sur les lésions de la granulie miliaire généralisée chez l'homme. (Amer. Review of Tuberculosis. New-York, er janvier 1947).

BAGENSTOSS, FELDMANN et HINSHAW. — The effect of the streptomycin on the Pathology of generalized Miliary and Meningeal Tuberculosis. (Proc. of the Staffs meetings of the Mayo Clinic. Juillet 1947).

BAUCE. — La streptomycine dans le traitement de la méningite tuberculeuse. (Giornale di clin. med. Parme, janvier 1948, pp. 1 - 11).

BERNARD (Et.) et KREIS. — Action d'un traitement immédiat mais de courte durée sur la tuberculose expérimentale du cobaye. (Soc. études scientifiques sur la tuberculose, 14 février 1948).

BERNARD (Et.), KREIS (B.), Mlle LOTTE (A.), CHICHE (P.) et PALEY (P. V.). — La méningite tuberculeuse de l'adulte traitée par la streptomycine, deux années d'expérience. (Sem. Hôp. Paris, 25e année, n° 48, 30 juin 1949).

BERNARD (Et.), BOUVRAIN (Y.), Mlle LOTTE (A.), et RENAULT (P.). — Guérison anatomique d'une méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. (Soc. Méd. Hôp. Paris, 17 février 1950).

BOURGEOIS (P.). — Psychologie des tuberculeux et troubles psychiques chez les tuberculeux. (Sem. Hôp. Paris, 14 décembre 1947).

CHAPTAL, BRUNEL, PIÉTRI et VALARCHER. — Tuberculose, accidents encéphalo- méningés de la phase secondaire spontanément curables. (Soc. des sciences médic. et biol. de Montpellier, 5 mars 1948).

CREMIEUX (A.). — Tuberculose pulmonaire, épisode délirant précédant une poussée évolutive. (Comité Méd. des Bouches-du-Rhône, 7 mars 1947).

DAMADE, DULONG DE ROSNAY et DUBREUIL. — Accidents neurotoxiques aigus dus à la streptomycine. (Paris Médical, 5 mars 1949, n° 9, 84-87).

DEBRÉ, THIEFFRY, BRISSAUD et NOUFFLARD (H.). — Streptomycine et méningite tuberculeuse des enfants. (British Med. Journal Londres, 6 décembre 1947).

DEBRÉ et MONTBRUN. — Tuberculose miliaire aiguë et méningite tuberculeuse de l'enfant. — Lésions oculaires. (Soc. Pédiatrie, 2 décembre 1947).

DELILLE (A.). — Les processus anatomo-pathologiques de la méningite tuberculeuse et les indications du traitement précoce par la streptomycine. — (Académie de Médecine, 27 janvier 1948).

DERMOTT (Mc.). — Toxicité de la streptomycine (Am. Journal Méd. 1947, 2; pp. 491-500).

FELD (M.). — Considérations sur l'hydrocéphalie ventriculaire. (Semaine Hôp. Paris, 10 février 1948).

FELD (M.) — Etude neuro-chirurgicale de la méningite tuberculeuse. (Sem. Hôp. Paris, 22 novembre 1949).

FELDMANN et HINSHAW. — Action de la streptomycine sur les tuberculoses miliaires généralisées et la méningite tuberculeuse. (The Procedings of Staff Meetings of the Mayo-Clinic-Rochster, 9 juillet 1942, p. 265).

FOUQUET et SCHERRER. — Troubles psychiques au cours de la méningite tuberculeuse. (Soc. Méd. Hôp. Paris, 9 juillet 1948).

FOUQUET (J.) — Le diagnostic précoce de la méningite tuberculeuse. (Sem. Hôp. Paris, 10 mars 1950, pp. 844-849).

FRANCO (F. de) — Valeur de l'examen du L.C.R. dans la méningite tuberculeuse. (Il policlinico, Rome, 5 janvier 1948).

GIRAUD (P.), BERNARD (R.), ORSINI et ANTONIN. — La streptomycine dans le traitement de la tuberculose infantile. (Sem. Hôp. Paris, 6 octobre 1948).

HUNNICUT, GRAFF, HAMBURGER et FERRIS. — Encéphalopathie toxique fatale apparemment causée par la streptomycine. (J.A.M.A. 1948, 137, n° 7, 599-612).

HYVERT. — Psycho-encéphalite de la tuberculose atypique. (Semaine Hôp. Paris, 22 mars 1948).

JACQUELIN et TURIAF. — Tuberculoses atypiques. (Sem. Hôp. Paris, 28 avril 1947).

JANBON, BERTRAND, IZARN et CHARDENON. — Streptomycine et méningites tuberculeuses. (Soc. des Sciences Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen, 16 juillet 1948).

KLOTZ (P.), GONDAL, IMBERT. — A propos de 2 cas de manifestations encéphalopathiques précoces au cours de la streptomycino-thérapie. (Soc. Méd. Hôp. Paris, 28 octobre 1949, pp. 1.174-1.175, n° 26-27).

LASSALLE, MOLE-LESPARRE et RUFFIE. — A propos d'un cas de méningite tuberculeuse traitée depuis plus de 9 mois par la streptomycine. (Toulouse Médical, novembre 1948).

LECHELLE. — Liquides anormaux dans la méningite tuberculeuse. (Semaine Hôp. Paris, 2 mai 1948).

LENGLET. — Méningite tuberculeuse chez l'adulte; quelques formes atypiques. (Thèse Paris 1947, n° 747).

LEVADITI. — La streptomycine et ses applications thérapeutiques. (Paris, Presses documentaires, 1948).

LEVADITI et VAISMAN. — Activité curative de la streptomycine dans la tuberculose de la souris. (Académie Nat. de Médecine, 1er juillet 1947. Compte rendu in Sem. Hôp. Paris, 21 août 1947).

MATTEI. — Conduite du traitement par la streptomycine des méningites tuberculeuses de l'adulte. (Sem. Hôp. Paris, 26 juin 1948, page 1.577).

MATTEI. — Récidives et accidents après interruption du traitement par la streptomycine des tuberculoses pulmonaires miliaires. (Académie nationale de Médecine, 18 novembre 1947).

MACH. - Les troubles du métabolisme du sel et de l'eau. (Masson, 1946).

MEDICAL RESEARCH COUNCIL. — Streptomycine treatment of Tuberculous Meningitis. (The Lancet, 17 avril 1948, pp. 582-596).

MOLLARET, BERNARD, Mme TRANOS. — Les symptômes oculaires de la méningite tuberculeuse non traitée ou traitée par la streptomycine. (Annales de Médecine 1949, n° 4, t. 50).

MONTBRUN et LAVAT. — Manifestations ophtalmoscopiques de la granulie et de la méningite tuberculeuse. (Soc. ophtalmologique, Paris, juin 1947).

MOREAU, BONDIN, CLER, GREVELEAU. — Méningite tuberculeuse avec très forte hyperalbuminose rachidienne. (Revue neurol. Paris, mai-juin 1946, p. 197).

NOUFFLARD (H.) — La tuberculose miliaire; ses localisations méningées traitées par la streptomycine. (Thèse Paris, 1948, n° 550).

POLAK (P. H.) — Circonstances d'apparition des miliaires du poumon chez l'adulte. (Thèse Paris, 1948, n° 554).

RAYNAUD DE LAGE. — Granulie et miliaires — étude clinique — essai de classification. (Thèse Paris, 1947, n° 334).

RISER. — Le liquide céphalo-rachidien. (Masson 1930).

RISER et RIBAUT. — Conceptions nouvelles de la méningite tuberculeuse — données cliniques. (Soc. Oto-neuro-ophtalmologique de Toulouse, juillet 1949).

RISER, GLEIZES, Mlle SALLES. — Id. — Données anatomo-pathologiques. (Soc. Oto-Neuro-Ophtalm. de Toulouse, juillet 1949).

RODIER. — Les réactions méningées anormales dans la méningite tuberculeuse. (Soc. pédiatrique de l'Est, 24 janvier 1948).

ROQUES, ARLET, RIBAUT et CAIZERGUES. — Encéphalopathie grave provoquée par la streptomycine au cours du traitement d'un mal de Pott abcédé. Guérison par l'arrêt du traitement. (Soc. Méd. Hôp. Paris, 27 janvier 1950).

SCHERRER (Jean). — Etude des troubles psychiques de la méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. (Sem. Hôp. Paris, 18 août 1948).

SCHWARTZ (J.) — Méningite tuberculeuse. (The American Review of Tuberculosis, Baltimore U.S.A. — Janvier 1948, p. 63).

SÉDALLIAN, GALY (P.), LECUIRE (J.), VIALTEL (M.), MOINECOURT (J.), MA-

RAL (R.), EXBRAYAT (Ch. — I. Les problèmes actuels posés par la méningite tuberculeuse de l'adulte. — II. Les miliaires aiguës tuberculeuses traitées par la streptomycine. (Journal de Méd. de Lyon, 29e année, n° 684, 5 juillet 1948).

SHENNAH, RUSSEL (J. M.) et Patrick Mac ARTHUR. — Treatment of Tuberculous Meningitis with Streptomycine. (The Lancet, 14 janvier 1950).

SOREL (R.). — Syndromes méningés sans méningite et méningite sans syndrome méningé chez l'enfant. (Soc. de Méd. Chir. et Pharm. de Toulouse. Octobre 1947).

SOREL (R.), BARDIER (A.), LACAPERE et RIBAUT. — Hypochlorurachie isolée, seul symptôme liquidien d'une tuberculose cérébro-méningée secondairement évolutive. (Soc. Oto-Neuro-Ophtalmologique de Toulouse, 17 mars 1949).

Streptomycin Streptokinase Treatment of Tuberculous meningitis. (The Lancet, 12 mars 1949, pp. 441-442).

TAPIE (Jean), LAPORTE (J.), PINEL, MONNIER et Mlle GONTIER. — Evolulution normale d'une rougeole dans la convalescence d'une méningite tuberculeuse traitée avec succès par la streptomycine. (Presse médicale, 9 juillet 1949, pp. 641-642).

TAPIE (J.), LAPORTE (J.) et MONNIER. — Les indications de la ponction lombaire dans la conduite du traitement des miliaires tuberculeuses. (Sem. Hôp. Paris, 25e année, n° 44, 14 juin 1949).

TAPIE (J.), LAPORTE (J.), PINEL et MONNIER. — L'action de la streptomycine dans la maladie d'Isambert. (Paris Médical, 26 mars 1949, pp. 123-127).

WISLER et STREIT. — Méningite tuberculeuse et streptomycine. (Praxis-Berne, 19 juin 1947).

WISLER. — Traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. (Annales Pediatrici. Bâle, sept.-oct. 1947, p. 245).

WALLACE, RHYNA, GIBSON, SHATTICK. — Studie in the mode of Action Streptomycin. Effect of Culture Media. (Proc. of the Soc. for Exp. Biology and Medicine. Oct. 1945, vol. 54, n° 4, pp. 521-526).

(Les principales références bibliographiques sont citées dans le texte).

Table des matières

AVANT-PROPOS 5

INTRODUCTION 7

PREMIÈRE PARTIE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE
(avec la collaboration de M. RISER, Mlle A. SALLES, MM. GLEIZES et PASQUIER).

CHAPITRE PREMIER. — Etude histologique 13

CHAPITRE II. — Technique utilisée 22

CHAPITRE III. — Résumé de nos constatations 31

DEUXIÈME PARTIE

LES SYNDROMES DE MENINGO-DIENCEPHALITE
(*Etude séméiologique*)

CHAPITRE PREMIER. — Conditions d'apparition. Cadres cliniques évolutifs 43

CHAPITRE II. — Le syndrome humoral 51

I. Cytose et albuminose 51

II. Les dissociations albuminocytologiques isolées 54

III. Variations de la cytose et de l'albuminose 55

IV. Les chlorures dans le liquide céphalo-rachidien des méningites tuberculeuses traitées 63

V. Chlorurachie et chlorémie 68

VI. Vue synthétique sur le L.C.R. au cours des méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine. 72

CHAPITRE III. — La fièvre dans les méningites tuberculeuses 75

CHAPITRE IV. — L'hypertension crânienne et la distension des ventricules cérébraux dans les méningites tuberculeuses 80

I. Modalités d'apparition 81

II. Signes d'accompagnement de la distension ventriculaire progressive 83

III. Valeur de l'examen du fond d'œil 92

CHAPITRE V. — Manifestations cliniques rattachables à l'atteinte du diencéphale (La diencéphalite) 94

I. Rappel des fonctions du diencéphale 94

II. Les troubles diencéphaliques 95

TROISIÈME PARTIE

REGROUPEMENT SYMPTOMATIQUE. FORMES CLINIQUES EVOLUTIVES DES MENINGO-DIENCEPHALITES TUBERCULEUSES

CHAPITRE PREMIER. — Tableau clinique de la méningo-diencéphalite chronique 105

1. La méningo-diencéphalite chronique primitivement évolutive 107

II. Facteurs prédisposants 107

III. La méningo-diencéphalite chronique secondairement évolutive 115

CHAPITRE II. — La méningite régressée sous streptomycine 116

CHAPITRE III. — Déductions thérapeutiques et pronostiques 123

CHAPITRE IV. — Tests d'évolutivité et de non évolutivité clinique de la méningite tuberculeuse 128

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 131

BIBLIOGRAPHIE 135

A. o. 61 Dép. lég. 2e trim. 50.

Imp. Toulousaine (R. Lion), 2, rue Romiguières.